

**Tierexperimentelle Untersuchung über die
Wirkung von kristallinem Harnstoff auf den
Augeninnendruck des Kaninchens
mit Literaturübersicht**

Jürgen Schulte

Frankfurt 1965

Aus der Klinik für Augenheilkunde der Universität
Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Thiel)

Tierexperimentelle Untersuchung über die Wirkung
von kristallinem Harnstoff auf den Augeninnendruck
des Kaninchens mit Literaturübersicht.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

J ü r g e n S c h u l t e
aus Frankfurt am Main

Dekan : Professor Dr. H. Frick

Referent : Professor Dr. W. Lieb

Korreferent : Professor Dr. G. Schoop

Tag der mündlichen Prüfung : 20. September 1965



I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	Seite
I. Einleitung	1
II. Die verschiedenen Glaukomformen	2-5
III. Die üblichen Behandlungsmethoden des akuten Glaukomanfalls (unter besonderer Berücksichtigung des sog. Allgemeinbehandlung)	5-34
A. Örtliche medikamentöse Behandlung	
B. Allgemeinbehandlung	
C. Operative Behandlung	
IV. Eigene Versuche mit Harnstoffinfusionen an Kaninchen	35-46
A. Methodik	
B. Versuchsanordnung	
C. Ergebnisse (Tabellen, Kurven)	
D. Diskussion	
V. Zusammenfassung	47
VI. Literatur	48-53

I. Einleitung

Ein Augeninnendruck von 17 - 21 mm Hg Atmosphärenüberdruck ist neben anderen eine der Voraussetzungen für ein einwandfreies Sehen. Dieser konstante Druck gewährleistet auch die angenäherte Kugelform des Auges, das nur so als optisches System voll wirksam sein kann. Da die Augapfelhüllen nicht elastisch sind, wird eine Zunahme des flüssigen Inhaltes (Glaskörper-Kammerwasser-Gefäßsystem) eine gesteigerte Tension bewirken, das Kardinalsymptom des Glaukoms. Glaukom ist jedoch kein einheitliches Krankheitsbild, noch liegen ihm einheitliche Ursachen zu Grunde. Es soll vielmehr im Folgenden gezeigt werden, daß exogene und endogene Ursachen getrennt oder auch kombiniert zur allmählichen oder plötzlichen Augeninnendrucksteigerung führen können. Diese Faktoren therapeutisch zu beeinflussen ist oft problematisch, insbesondere wenn in kürzester Zeit geholfen werden muß, um nicht irreversible Schäden am Auge auftreten zu lassen. Über die bisherigen allgemeinen Behandlungsmethoden hinaus, die leider oft nicht zum erwünschten Erfolg führen, soll hier eine noch wenig geübte, aber nach unserer Auffassung sehr bedeutungsvolle und einfache Behandlungsmethode zur Augeninnendrucksenkung dargelegt werden. Um eine erfolgversprechende Therapie durchführen zu können erscheint es erforderlich, eine Übersicht über die heutige Gliederung der in ihrer Pathogenese verschiedenen Glaukomformen einzugs zu geben.

II. Die verschiedenen Glaukomformen

Der intraoculare Druck (i.o. Druck) ist der hydrostatische Druck, der auf der Innenwand der Bulbuskapsel lastet. Hierdurch wird die Kugelgestalt des Bulbus gewährleistet, wovon wiederum die ungestörte Funktion des Auges abhängt. Der normale i.o. Druck beträgt beim Menschen etwa 17 mm Hg, Schwankungen von mehr als 4 mm Hg sind schon pathologisch (ROHRSCHEIDER).

Der Augeninnendruck kann nun herabgesetzt oder erhöht sein. Im ersten Fall spricht man von Hypotonia bulbi, im zweiten Fall von Glaukom.

Das Kammerwasser wird durch physikalische (Osmose, Diffusion), sowie durch sekretorische Vorgänge im Ciliarkörper gebildet. Seinen Abfluß findet es nach Übertritt in die Vorderkammer durch den Schlemmschen-Kanal im Bereich des Kammerwinkels, von wo aus es über die sogenannten Kammerwasservenen nach Ascher-Goldmann in das episclerale Venennetz gelangt. Ein Teil des Kammerwassers wird nach Passieren des Glaskörpers in die Lymphgefäße des hinteren Augenabschnitts aufgenommen. Zwischen Iris und Kammerwasser findet ein geringer Flüssigkeitsaustausch statt (ROHRSCHEIDER). Besteht nun ein Mißverhältnis zwischen Produktion und Abfluß des Kammerwassers, wobei fast immer der Abfluß erschwert ist, so steigt der i.o. Druck. Bis zu einer gewissen Grenze vermag der ventilartige Verschluß des Schlemmschen Kanals bei Druckerhöhung vermehrt Kammerwasser durchzulassen. Liegen aber im Kammerwinkel morphologische Veränderungen, wie z.B. beim Hydropthalmus, dem angeborenen Glaukom, vor, oder liegt ein zu kleiner Bulbus vor, wie bei Hyperopie, oder kommen im Laufe des Lebens Verstopfungen des Kammerwinkels durch ausgeschwemmtes Pigment zustande, besteht Glaukomgefahr. Bei allen primären akuten Glaukomen besteht oft schon lange ein enger Kammerwinkel. Ein völliger Verschluß desselben

geht dann der Druckerhöhung voraus. Zudem bildet die Linse mit der Iris oft einen festen funktionellen Abschluß, sodaß der Druck in der hinteren Augenkammer höher wird als in der vorderen. Dadurch werden die basalen Irispartien stärker in den Kammerwinkel gepreßt, und die Entwicklung eines sogenannten Winkelblockglaukoms wird hierdurch zusätzlich gefördert.

Wir erwähnten einleitend, daß Glaukom kein einheitliches Krankheitsbild darstellt. Man unterscheidet vielmehr nach Ätiologie und Pathogenese folgende Formen von Glaukom:

1. Das primäre Glaukom als

- a) akutes primäres Glaukom (15-20 %)
- b) chronisch kongestives Glaukom (20-25 %)
- c) einfaches chronisches Glaukom (60 %)

2. Das sekundäre Glaukom

3. Das absolute Glaukom

1. Das primäre Glaukom tritt meist in mittlerem Lebensalter aus nicht immer erklärbaren Gründen auf.

2 - 2,5 % der Bevölkerung über 40 Jahren leidet an Glaukom.

- a) Das akute primäre Glaukom (glaucoma acutum inflammatorium) tritt aus völligem Wohlbefinden ein oder zeigt folgende Prodromelarerscheinungen: Der Patient sieht farbige Ringe um Lichter (Dispersion des Lichtes durch die druckgetrübte Cornea), er klagt über Schmerzen im Kopf und Auge, oft kommt es zum Erbrechen (Vagusreizung). Der i.o. Druck steigt nicht selten bis 80 mm Hg an. Hierdurch kommt es zur verminderten Blutzirkulation im Auge und bei längerem Anhalten dieses Zustandes entstehen irreversible Schäden am Sehnerven. Man sieht an solchen Augen

eine flache Vorderkammer und eine mittelweite, oft nach oben verzogene, entrundete Pupille. Sie reagiert nur träge auf Licht. Die Conjunktiva ist stark gerötet, die Lider sind ödematös geschwollen, die Uveagefäße sind strotzend mit Blut gefüllt. - Zufallseignisse, wie starker Sympathicusreiz, Schreck oder Pharmaka z.B. Mydriatica oder Witterungseinflüsse führen zur Kontraktion des spincter iridis und somit zum engen Kammerwinkel. Somit wird der Abflußwiderstand erhöht und der i. o. Druck steigt an.

- b) Das chronisch kongestive Glaukom hat die gleichen Prodromalerscheinungen wie das akute Glaukom. Es entwickelt sich auch meist aus einem sich nicht mehr ganz zurückgebildeten akuten Glaukom und zeigt hohe, aber schwankende i. o. Drucke. Es besteht wie beim Folgenden eine Störung der Dunkeladaptation. Es kommt zur glaukomatösen Papillenexkavation.
- c) Das einfache chronische Glaukom zeigt bei seiner langsamen Entwicklung anfangs keine Prodromalerscheinungen. Später treten Sehstörungen auf. Der i.o. Druck schwankt um 30 mm Hg, es bestehen vor allem deutliche Drucktagesschwankungen; morgens pflegt der i. o. Druck am höchsten zu sein. Dies führt schließlich auch zur Papillenexkavation, zur bjo-nettförmigen Versetzung der Papillengefäße, zum halo glaucomatosus und Ausfällen im Gesichtsfeld. Nach der Form der typischen Faserschädigung spricht man von "Bjerrum Skotom". Zuerst wird der blinde Fleck vergrößert, dann bilden sich kleine parazentrale Skotome, die oben oder unten den Fixierpunkt

umspannen. Die Bogenskotome entsprechen Nervenbündelausfällen in der Netzhaut.

2. Dem sekundären Glaukom gehen andere, meist entzündliche Augenerkrankungen voraus, so z. B. die rezidivierende Iritis. Auch Diabetes kann durch Neovascularisation zum sekundären Glaukom führen. Auch Thrombose der Zentralvene oder intraoculare Tumoren führen zum Sekundärglaukom.
3. Von absolutem Glaukom spricht man, wenn durch glaukomatöse Druckerhöhung völlige Erblindung eines oder beider Augen eingetreten ist.

III. Die heute übliche Behandlungsmethode des akuten Glaukomanfalles

Nach der kurzen Übersicht über das komplexe Krankheitsbild Glaukom soll im Weiteren nur noch auf den akuten Glaukomanfall bzw. seine Therapie eingegangen werden. Nach einer kurzen Darstellung der lokalen und operativen Behandlungsmöglichkeiten soll die immer wieder versuchte allgemein therapeutische Beeinflussung des Glaukoms durch drei Gruppen von Pharmaka dargestellt werden, die über einen verschiedenartigen Wirkungsmechanismus den i. o. Druck beeinflussen sollen.

A: Örtliche medikamentöse Behandlung

Eine gezielte Therapie muß einsetzen, wenn die physiologische Pupillenverengung im Schlaf durch das Übergewicht des Parasympathicus nicht erreicht wird und so ein akuter Glaukomanfall droht, da durch Irisgewebe der Kammerwinkel blockiert wird und im Allgemeinen der drucksenkende Effekt dieser Medikamente mit einer Pupillenverengung gekoppelt ist. Als physiologisch miotisch wirkende Substanz überträgt Acetylcholin die Erregung des Parasympathicus auf den musculus sphincter pupillae, den musculus ciliaris, sowie auf die glatten Gefäßmuskeln. Acetylcholinesterase zerstört Ach. zu Cholin, welches sehr viel schwächer wirkt. Daher ist Ach. auch für die Therapie nicht geeignet. Natürliche Parasympathicomimetica: Pilocapin, Arecolin u.a. wirken muskarinartig auf die postganglionären Rezeptoren der glatten Muskelzellen, also wie Acetylcholin. Pilocarpin ist mit das beste Mittel beim akuten Glaukom und wird in 2 %iger Lösung mehr-

mals täglich in den Conjunktivalsack eingeträufelt. Synthetische Parasympathicomimetica: Doryl wirkt länger und stärker als Acetylcholin, da es von der Acetylcholinesterase kaum zerstört wird. Es ist auch oral wirksam. - Histamin wirkt kontraktions-erregend direkt an der glatten Muskelzelle, hat aber therapeutisch keine Bedeutung.

Cholinesterasehemmer: Physostigmin und das synthetische Prostigmin hemmen die Cholinesterase reversibel, es kommt also zum Acetylcholineffekt. Man gibt 0,2 %ige Lösung jeweils einen Tropfen dreimal täglich in den Conjunktivalsack. Tosmilen, Mintacol und Diisopropylfluorophosphat (DEP) hemmen die Cholinesterase irreversibel.

B: Neben dieser Lokalbehandlung steht eine umfangreiche Allgemeinbehandlung, die hier nach drei verschiedenartig zur Wirkung kommenden Pharmakagruppen gegliedert wird:

1. neurovegetativ wirkende Mittel
2. Karboanhydrase hemmende Mittel
3. osmotisch dehydrierend wirkende Mittel

C: Operative Behandlung: Hier stehen eine Reihe fistulierender Eingriffe zur Verfügung. So z.B. die Trepanation nach Elliot, die Iridenkleisis nach Holth, die Cyclodialyse nach Heine-Blasovicz. - Die Drosselung des Kammerwassers versucht man u.a. durch eine Cyclodiathermiepunktur nach Vogt zu erreichen. — Diese drei Gruppen der Behandlungsmöglichkeit des akuten primären Glaukoms können und werden oft kombiniert zur Anwendung gebracht, wie weiter unten an charakteristischen Fällen gezeigt werden kann.

B 1. Allgemeinbehandlung des akuten Glaukoms

Da osmotisch dehydrierend wirkende Substanzen in der Glaukomtherapie noch weitgehend nicht zur Anwendung gekommen sind, wird wegen der Hinführung auf dieses therapeutische Wirkungsprinzip eingehender auf Allgemeinbehandlung des akuten Glaukoms eingegangen, als auf die beiden erstgenannten Behandlungsmethoden.

Außer über die oben angeführten Zufälligkeitursachen zur Entstehung von akutem Glaukom (Schreck, Pharmaca, Witterungseinflüsse) sind die Kenntnisse über die Ätiologie dieses Krankheitsbildes noch lückenhaft. THIEL sieht den i. o. Druck als eine Organkonstante an, wie z. B. Temperatur oder Blutdruck. Wie von diesen bekannt, lösen Belastungen eine Reihe von Reaktionen aus, und erst durch besondere Reglermechanismen wird das Gleichgewicht wieder hergestellt.

An der Aufrechterhaltung dieses labilen Gleichgewichtes sind beteiligt:

- a) das neurovegetative Zentrum (Hypothalamus)
- b) endokrine Einflüsse
- c) periphere, nervale Reize.

Von Störungen in diesen Systemen ausgehend, hat sich die Allgemeintherapie beim primären Glaukom entwickelt, die sich aber, vorwegnehmend, erfolgreich nur mit der lokalen und chirurgischen Therapie kombinieren läßt.

Es wurde oben erwähnt, daß zentralnervöse Störungen bei der Entstehung des akuten Glaukoms eine Rolle spielen. Aber auch wegen der mit dem Glaukomanfall verbundenen Schmerzen ist die Anwendung zentralwirkender Mittel verständlich. So wurde Morphin wegen seiner vorwiegend analgesierenden Wirkung schon früh

auch hier verwendet. Selbst ein direkter Einfluß auf druckregulierende Zentren (siehe unten) wurde von Morphin angenommen, da durch Morphin nicht nur die Pupille verengert, sondern der i. o. Druck in gewissen Fällen gesenkt werden konnte (LEOPOLD). - Die Verengung der Pupille kommt wohl durch Reizung des Oculomotoriuszentrums zustande. Möglich wäre die hypotensive Wirkung von Morphin über die Freisetzung von Histamin zu denken, denn Morphin ist auch ein Histaminliberator. - Darüber hinaus fanden DE ROETHH und andere, daß Morphin den Abflußwiderstand herabsetze. Aber wegen der oft schlechten Verträglichkeit (Breachreiz) ist man längst von diesem und anderen Opiumalkaloiden, die LIEB untersuchte, abgekommen. Synthetische Pharmaka mit morphinähnlicher Wirkung untersuchte im Rahmen der Glaukomtherapie THIEL. Er fand bei Dolantin und Cliradon keine Drucksenkung am gesunden Auge. Doch empfiehlt er diese Mittel wegen ihrer spasmolytischen und analgesierenden Wirkung beim akuten Glaukomanfall.

Von Barbitursäurederivaten wurden drucksenkende Eigenschaften von RUBINO (1950), REDSLOP (1952) und THIEL (1952, 1955) beschrieben.

Diese drucksenkende Eigenschaft beruht wohl auf Grund ihrer sedativen Wirkung auf autonom innervierte Organe, denn das autonome Nervensystem beeinflußt den Zustand der Ciliarkörpergefäße, in deren Bereich ja durch aktiven Sekretionsprozeß das Kammerwasser gebildet wird. Ihre narkotisierende Wirkung geht allerdings weit über die parasymphatische Tonisierung hinaus.

Unter den sogenannten Ataraktika (Entspannungs- und leichte Beruhigungsmittel) stellt Meprobamat ein Pharmakon von großer therapeutischer Breite dar. LEYDHECKER (1958) stellte mit diesem Mittel bei psychisch labilen Personen eine Augeninnendruck senkende Wirkung fest. PAUL (1956) hatte diesen Effekt schon an Kaninchen festgestellt. Eine spezifische Wirkung ist bisher jedoch

nicht nachgewiesen. Es sei erwähnt, daß manche Autoren die Wirkung von Meprobamat in einer verminderten Kammerwasserbildung sehen. FRIEDMANN (1956) fand nach höheren Dosen dieses Mittels vorübergehend Augenmuskellähmungen. Es ist bekannt, daß Meprobamat in größeren Dosen die interneuralen Synapsen im Rückenmark und Hirnstamm lähmt; dadurch werden die polysynaptischen Reflexe gehemmt.

Man weiß seit langem, daß der erhöhte Blutdruck einen unerwünschten Einfluß auf den i. o. Druck bei glaukomgefährdeten Personen (z. B. Hyperopen) hat. Im Mittelpunkt dieser vegetativen Störung steht nach THIEL die Erhöhung, nach HAMBURGER die Erniedrigung des Sympathicotonus. Um das gestörte Gleichgewicht zu beeinflussen, führten ABADIE und LAGRANGE die Sympathectomie des Ganglion cervicale superius durch; jedoch zeigte dies nicht immer die gewünschte Wirkung. Um Patienten diesen Eingriff zu ersparen, versuchte man eine Sympathectomie medikamentös zu erreichen (THIEL, PAMPUS).

Hierzu verwendet man heute die sogenannten Ganglienblocker. Als quateräre Ammoniumverbindungen wirken sie blockierend teils auf die neuromuskulären Elemente, teils auf die ganglionären Synapsen. Bald herrscht die eine, bald die andere Wirkung vor. - Hexamethonium, Pendiomid, und d-Camphidonium sind einige typische Vertreter dieser Gruppe. Sie führen zu einer starken anhaltenden Blutdrucksenkung, die besonders von der Lagerung des Patienten mit abhängig ist. Die Druckamplitude, als auch das Schlag- und Minutenvolumen werden verringert. (DE ROETH, BARNETT). Die gleichen Verfasser fanden auch Senkung des i. o. Druckes bei Glaukomkranken. Sie sehen die Wirkung in einer verminderten Kammerwasserbildung. Nach ROSEN soll Pilocarpin die Wirkung der Ganglienblocker in dieser Hinsicht steigern. - Über Zwischenfälle berichtet BRUCE; er sah beidseitige Erblindung, Papillenexkavation, Blutungen in die

Netzhaut und temporale Opticusatrophie. - Mit therapeutischen Dosen wurde der i. o. Druck aber im allgemeinen um 10 mm Hg gesenkt. - Damit sind diese Mittel dennoch nicht geeignet, einen akuten Glaukomanfall sicher zu unterbrechen. Bei Hypertonikern sind Ganglienenblocker jedoch in Verbindung mit einer wirksamen lokalen Antiglaukomtherapie verwendbar.

Über ein aus dem psychiatrischen Anwendungsbereich bekanntes hypnotisch-neuroplegisch wirkendes Mittel, Megaphen, hat GRAMBERG-DANIELSEN Erfahrungen im Rahmen der Glaukomtherapie gesammelt. Nach LASCNER bewirkt es eine Synapsenunterbrechung zwischen Rinde und Zwischenhirn, eine pharmakologische Lobotomie. Nach LEHMANN greift Megaphen im ventralen Hypothalamus, im Tegmentum Pontis, dem vermuteten Augendruckregulationszentrum, an.

Über das Bestehen eines solchen Zentrums herrschen die verschiedensten Ansichten. So findet NORDMANN (1959) keine Störungen in der hypophysären, diencephalen Region, woraus man auf Glaukom schließen dürfe. Auch hätten Personen mit Störungen in diesem Bereich nicht gehäuft Glaukom. Er meint ferner, daß die physiologisch, rhythmischen Tagesschwankungen, der homöostatische Druckeffekt, sowie die Abhängigkeit des i.o. Druckes von der einfallenden Lichtstärke, nicht zur Annahme eines Druckzentrums im Zwischenhirn berechtigten.

Von SALLMAN fand jedoch durch Reizung dorsaler und ventraler Teile des Hypothalamus Druckänderungen im Auge. Das findet NORDMANN wiederum nicht beweisend für ein Augendruckregulationszentrum; vielmehr führt er diese Druckänderung auf Gefäßreaktionen zurück.

Die oben erwähnte endokrine Beeinflussung des Augeninnendruckes hat nach NORDMANN ihren Angriffspunkt peripher. Der Abflußwiderstand werde gesenkt.

Es wurde oben ferner gezeigt, daß Blutdruckschwankungen und i.o. Druckänderungen beim Glaukomkranken in Be-

ziehung zueinander stehen. Natürlich bedeutet das noch nicht die Existenz eines gemeinsamen Zentrums. NORDMANN sagt weiter: "Daß, wenn nur zentral angreifende Weckamine und Pervitin in seltenen Fällen ohne Erhöhung des Blutdruckes isolierte Störungen des i. o. Druckes hervorrufen könnten, man sich die Frage vorlegen müsse, ob in diesen Fällen der Nachweis des Fehlens einer generellen Blutdrucksteigerung genüge, um lokale und vaskuläre Störungen im Auge auszuschließen?"

Die Phenothiazinderivate und Antihistaminika, Atosil und das oben erwähnte Megaphen, sowie Dolantin, sollen die peripheren Gefäße stark beeinflussen und so zur Wirkung kommen (NORDMANN).

Eine Kombination dieser Mittel stellt der sogenannte "Cocktail lytique" dar, dessen erfolgreiche Anwendung unten noch gezeigt werden soll.

Ergotamin, Gynergen, Dihydroergotamin und Hydergin, sowie die Barbiturate wirken sympathikolytisch. Serpasil setzt über die Beeinflussung des Hypothalamus die Erregbarkeit der peripheren Gefäße herab (NORDMANN). Pharmakologisch lasse sich also bis heute kein Augen-druckregulationszentrum eindeutig erkennen, wenn auch nach NORDMANN elektrische Reizung des Halssympathicus Drucksteigerung, seine Durchtrennung Drucksenkung hervorruft.

ABADIE und LAGRANGE fanden, daß dies doch nur mit wechselndem Erfolg geschehe, und zwar je nach den Verhältnissen im Kammerwinkel, also Steigerung oder Senkung des i. o. Druckes. Andere Autoren, so auch OTTO,* glauben ebenfalls an ein Vorherrschen peripherer Veränderungen beim Glaukom, wenn auch zahlreiche allgemeine Einflüsse, auch hormoneller Art, ebenfalls nicht geleugnet werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang das emotionelle Glaukom, das gehäuft bei Frauen vorkommt. Die Emotion ist von vielseitigen, vor allem peripheren, vaskulären und

* Vorlesung 1963

- 1 -

neurovegetativen Störungen begleitet, die zwar ihren Ursprung im Diencephalon nehmen. Daraus dürfe nach NORDMANN ebenfalls nicht auf ein i.o. Druckzentrum geschlossen werden. Nach ihm sind also immer die Störungen, die zum Glaukom führen, im Auge selbst zu suchen.

CUVIN, ESANU und IONESCU fanden jedoch, wie wir unten noch ausführen werden, über Hypothalamusbeeinflussung durch Diamox Wirkungen auf den i.o. Druck. THIEL (1952) stellt sich auch eine funktionelle Verbindung zwischen Auge und Zwischenhirn vor. Es sollen sensible Ganglienzellen im Ciliarkörper als Chemo- und Pressorrezeptoren Verbindungen über den Nervus Sympathicus mit dem zentralen Höhlengrau im Diencephalon haben. Von dort sollen die Gefäße der Uvea reflektorisch beeinflusst werden. THIEL nimmt weiter zur Druckregulierung ein antagonistisches Hormonpaar im Augeninneren an. Solche Regulationen werden zur Erklärung dafür herangezogen, daß der Augendruck beim Gesunden relativ konstant ist und daß der Augeninnendruck beider Augen beim Glaukom sich voneinander abhängig verhält (GOLDMANN). Erinert sei auch an den homöostatischen Druckeffekt beim Messen des i. o. Druckes mit dem Schiötztonometer, den wir regelmäßig auch bei unseren Kaninchenversuchen bestätigt fanden.

Das oben erwähnte Neuroleptikum Megaphen, das durch die Betrachtung seiner Wirkungsweise zur Diskussion über ein Augendruckregulationszentrum geführt hatte, zeigt neben der stark blutdrucksenkenden Wirkung schon innerhalb weniger Minuten nach i.v. Injektion eine Senkung des erhöhten i. o. Druckes. Gesunde Augen reagieren in dieser Hinsicht kaum; obwohl ein starker Blutdruckabfall eintritt, ist doch der i. o. Druckabfall im Verhältnis größer.

Megaphen ist auch oral wirksam und man empfahl es zusammen mit Mioticis über längere Zeit druckregulierend zu verwenden. Sein Hauptwert liegt aber in der initialen Drucksenkung vor der Operation.

Die bisher erwähnten Mittel lassen sich kombinieren und so in ihren einzelnen Eigenschaften potenzieren. Man spricht bei einer Kombination von Antihistaminika (membranabdichtend), Neuroleptika und Analgetika von "Lythischem Cocktail". - Bei genügend hoher Dosierung entsteht auch ein Dämmer Schlaf. Manche Autoren geben Curare zur muskulären Erschlaffung hinzu. Zusätzlich empfahl THIEL 1 mg Reserpin (Rauwolfia Alkaloid) subcutan. (Zentralsedativ und sympathikolytisch wirksam). VALENTE wendet Pendiomid (Ganglienblocker) retrobulbär an. Diese kombinierte Behandlung wird besonders vor Linsenextraktionen und Glaukomoperationen heute noch angewendet. An der Frankfurter Universitäts-Augenklinik wurden von 1945-1955 278 Fälle von akutem Glaukom durch Trepanation nach ELLIOT operiert. Davon konnten 209 Fälle (157 weibliche und 52 männliche) laufend kontrolliert werden. 114 Personen wurden mit den üblichen lokal drucksenkenden Mitteln und 95 zusätzlich mit Cocktail lytique behandelt. Der Vergleich dieser beiden Gruppen ergab: Bei Serie 1 (ohne Cocktail) konnte 37 mal, bei Serie 2 (mit Cocktail) 14 mal der Druck nicht unter 40 mm Hg gesenkt werden. Die zusätzliche voroperative Gabe von Morphin und Barbituraten zeigte eine noch wirksamere Drucksenkung (HOLLWICH).

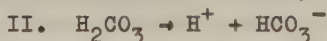
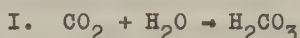
B 2. Bisher wurde also gezeigt, wie das zentrale oder periphere Nervensystem als mögliche Alterationsquelle erhöhten Augeninnendrucks beeinflusst wurde. Störungen im endokrinen System wurden ebenfalls als glaukomerzeugend erwähnt. Aber in noch unbefriedigendem Maße als im Vorhergehenden konnte auf dieser Grundlage eine erfolgreiche Glaukomtherapie entwickelt werden, so daß auf ihre Darstellung hier ganz verzichtet wurde. Vielmehr soll ein anderes wirksameres Prinzip zur i. o. Drucksenkung ausführlich dargestellt werden, und zwar die Wirkung der Karboanhydrasehemmer auch beim Glaukomanfall. 1954 konnte KLEINERT noch sagen: "Der Gedanke, diuretisch wirksame Medikamente in der Glaukomtherapie zu verwenden, ist etwas grundsätzlich Neues". Bisher hatte man sich also darauf beschränkt, die lokale Blutzirkulation durch gefäßwirksame Mittel zu verbessern, Miotika und Sympathikolytika, Antihypertonika, aber auch lokale Augenbäder mit hypertonischen Lösungen zur Entquellung des Gewebes anzuwenden.

Nun sind freilich nicht alle Diuretika in der Glaukombehandlung sinnvoll zu verwenden. Als in dieser Hinsicht unbrauchbar seien nur die Quecksilberdiuretika erwähnt. Vielmehr sind es neben den später noch zu besprechenden osmotisch wirkenden Mitteln die sogenannten Karboanhydrasehemmer. 1952 wurde eines dieser Sulfonamidabkömmlinge, nämlich Azetazolamid (Diamox) in Amerika erstmals bei Glaukomkranken angewandt. Andere Hemmstoffe dieser Art sind p-Sulfamid-benzoesäure, 5-Sulfanyl-1, -3, -4 -thiadiazo-2-yl, Diphenylmethan-4, 4 -disulfonamid, ein Präparat der Firma Bayer unter dem Handelsnamen Nirexon. Nephazone ist ein neuer Carboanhydrasehemmer, der in vitro 1,3 - 1,6 mal stärker als Diamox wirken soll.

Grundsätzliches: Eine Harnvermehrung kann durch Steigerung der Wasserausscheidung allein (Wasserdiurese) oder durch Vermehrung der Wasser- und Elektrolytausscheidung (osmotische Diurese) erreicht werden. Von den modernen Diuretika führen die Kationenaustauscher vom Darm aus zu einer vorwiegenden Vermehrung der Wasserausscheidung, während die Karboanhydrasehemmer eine gleichzeitige Zunahme der Elektrolyt- und Wasserausscheidung bewirken. Besonders die Kationenaustauscher, Karboanhydrasehemmer und Saluretika können aber zu bedenklichen spezifischen Nebenreaktionen, wie Hypokaliämie, Azidose oder Alkalose und Salz mangensyndrom führen (R. HEINTZ).*

Da sich Karboanhydrase außer in der Niere in hoher Konzentration im Auge befindet, schienen unter den Diuretika in der Glaukomtherapie diese besonders sinnvoll.

Die Wirkung der Karboanhydrase: Wenn Kohlendioxyd in Wasser gelöst wird, reagiert es reversibel mit Wasser nach folgender Gleichung:



Bei dieser Umsetzung ist die Konzentration von H_2CO_3 stets sehr niedrig. Deswegen sind die beiden Prozesse zwangsweise aneinander gekoppelt. Während die Reaktion II schnell abläuft, verläuft die Reaktion I nur sehr langsam. Im lebenden Organismus wird der reversible Prozeß durch das Ferment Karboanhydrase stark beschleunigt. Die im Kammerwasser überschüssigen Bicarbonationen bewirken den Übertritt von Na-Ionen ins Kammerwasser. Die Anreicherung von Elektrolyten im Kammerwasser (Na^+ , HCO_3^-) bewirkt gegenüber dem Blut einen um 5 m Mol erhöhten osmotischen Druck, wodurch Wasser vom Blut zur Augenkammer fließt. Wenn nun die Karboanhydrase gehemmt wird, werden weniger Bikarbonationen gebildet, der Na-Ionen-Gehalt des Kammerwassers nimmt ab, der osmotische Druck des Kammerwassers

wird erniedrigt, somit fließt weniger Wasser aus Blut und Gewebe in die Vorderkammer und den Glaskörper und der i. o. Druck sinkt.

Auf Grund dieser Vorstellungen führten BECKER, GRANT und BREININ Diamox in die Glaukomtherapie ein.

1955 berichtet RINTELEN von Erfahrungen mit Diamox bei 30 Patienten, denen er 100 mg oral applizierte. Dabei konnten die Versuche von GRANT und TROTTER zum Teil bestätigt werden. Insbesondere wurde aber eine gute Wirkung beim akuten Glaukom festgestellt.

Zur Dauereinstellung wird das Präparat nicht empfohlen, da es ja zu einer generalisierten Hemmung der Karboanhydrase, also auch in den Nierentubuli kommt und zu Polyurie, Durstgefühl und Azidose führt.

An Hunden wurde von WEINSTEIN und FORGACS der Mechanismus der Augeninnendruck senkenden Wirkung von Diamox untersucht. Das Kammerwasser wurde vor und nach Diamox-Applikation analysiert. Dabei war eine Abnahme von Natrium und Bikarbonat und eine pH-Verschiebung nach der sauren Seite hin zu verzeichnen. Damit kam es zur Senkung des i. o. Druckes. Dies beweist also die vermutete Wirkung von Diamox auch als Karboanhydrasehemmer im Auge. LEYDHECKER berichtet, daß Diamox um so wirksamer sei, je höher der i. o. Druck läge. Immer wieder wird berichtet, daß die besten Ergebnisse in Kombination mit einem Mioticum zu erzielen sind. Beim akuten Glaukomanfall gibt man hohe Dosen Diamox, 500 - 1000 mg i.v.

Über Erfahrungen in der prae- und postoperativen Glaukombehandlung mit Diamox berichten auch AGRAWAL und MALIK. In 50 Fällen von Glaukom wurde von ihnen eine zusätzliche praeoperative Medikation von Diamox zwei bis drei Tage zuvor in der obengenannten Dosis, je nach Druckniveau, durchgeführt. Die Drucksenkung begann 30 - 90 Minuten

nach Einnahme der Tabletten, war nach 1-5 Stunden am stärksten und dauerte etwa 8-12 Stunden an. Nach der vorgenommenen Iridencleisis wurde Diamox 1 Woche lang weiter gegeben. Es konnte festgestellt werden, daß bei 50 ohne Diamox behandelten Vergleichsfällen bei 42 % noch am 5. postoperativen Tag eine flache Vorderkammer bestand, gegenüber 6 % bei mit Diamox behandelten Fällen.

Aber die Diskussionen über die Wirkungsweise sind noch im Gange. So sagt LEYDHECKER: "Vieles spricht gegen die ursprüngliche Annahme, Diamox entfalte seine Wirkung durch Hemmung der Karboanhydrase im Auge." Er konnte zeigen, daß auch bei völliger Hemmung der Karboanhydrase des Auges nach örtlicher Gabe von Diamox der i. o. Druck nicht sinkt und die Bikarbonationen im Kammerwasser nicht abnehmen. Auch der Beginn der Drucksenkung schon wenige Minuten nach der i.v. Injektion beim Kaninchen spreche gegen die von BECKER angenommene Wirkungsweise (GLOSTER 1956). DUKE-ELDER u.a. nehmen an, daß der i. o. Druck infolge der Azidose des Blutes sinkt. Die Abnahme des Basenbindungsvermögens im Blute führe zu einer Verschiebung der osmotischen Verhältnisse zwischen Blut und Kammerwasser, woraus eine verminderte Kammerwasserbildung resultiere.

E. CUVIN, I. ESANU und N. IONESCO beschäftigen sich weiter mit der Wirkungsweise von Diamox und sie behaupten, daß eine Einwirkung auf den Hypothalamus vorliege, wie oben schon angedeutet wurde. Sie lehnen also auch die von BECKER vertretene Ansicht ab, daß durch Gaben von Diamox Kammerwasser niedrigen osmotischen Druckes durch Hemmung der Karboanhydrase gebildet werde. Die eben erwähnten Autoren beziehen sich mit der Ablehnung dieser Behauptung auf Versuche von FOSS u.a., wonach lokale Applikation von Diamox unwirksam sei (siehe oben). Sie sehen ihre Auffassung weiter dadurch untermauert,

daß PORO von einer günstigen Wirkung von Diamox bei Epilepsie berichtet, HARTMANN Veränderungen im EEG findet und GRÜNFELD behauptet, Unterbrechung der nervösen Bahnen zum Auge führe bei Diamoxapplikation keine Drucksenkung herbei. LINNER berichtet dann noch, daß Diamox weniger wirke, wenn gleichzeitig Ganglienblocker gegeben würden. Daß aber Diamox nicht nur dank seiner diuretischen Wirkung den Augendruck senkt, beweisen zahlreiche Versuche an nephroektomierten Tieren (GÖRTZ 1958).

Dichlorphenamid gehört auch in die große Gruppe der Karboanhydrasehemmer.

Dichlorphenamid, ein 1,3-disufanyl - 4,5-dichlorbenzol, hat augenscheinlich einige Vorteile gegenüber dem meist gebrauchten Diamox. Denn neben einer verstärkten Diurese werden mehr Chlorionen ausgeschieden und somit der Azidosegefahr bei längerem Gebrauch gesteuert. Etwa 30 mal so stark soll die Karboanhydrase hemmende Wirkung sein. Dieses Mittel wurde von SLEZAK an 30 Augen mit Glaucoma chronicum simplex und 10 Augen mit akutem Glaukom angewandt. Der ersten Gruppe gab man 300 mg per oral über den Tag verteilt und die Tagesmittelkurve sank von 29,1 mm Hg auf 25,1 mm Hg. Die Wirkung hielt zwei Tage an. Bei der zweiten Gruppe wurden 200 mg i.v. gegeben. Mehr zu geben sei wegen der zu befürchtenden Nebenwirkung nicht möglich. Doch nur vier Personen zeigten einen deutliche Druckabfall.

Die in vitro bewiesene Wirksamkeit zeigte am Patienten mit akutem Glaukom also keinen überzeugenden Erfolg. —

Somit bleibt nach statistischen Untersuchungen aus der Gruppe der Karboanhydrasehemmer Diamox noch das wirksamste Mittel zur Allgemeinbehandlung beim akuten Glaukom, wenn auch daneben schmerzlindernde Mittel ihre volle Berechtigung behalten. Eine Allgemeinthherapie

beim Glaukomanfall scheint also bisher nicht als eine gezielte spezielle Antiglaukomtherapie zu bestehen.

B 3. Anwendung osmotisch wirksamer Substanzen

1904 beschrieb CANTONNET den Einfluß osmotisch wirkender Mittel auf den i. o. Druck. In den Jahren 1913 bis 1915 nahm HERTEL an Kaninchen i.v. Injektionen mit 10 %iger NaCl-Lösung vor und erniedrigte hier, wie bei gesunden und glaukomkranken Menschen, den i. o. Druck. Sogar im Selbstversuch senkte er ihn auf 4 mm Hg. Er prüfte ferner Zucker und verschiedene Salze auf ihre i. o. drucksenkende Wirkung. Wenn jedoch die Konzentration unter 0,7 % liegt, trat der umgekehrte Effekt ein. - Immer handelt es sich hier um Abgabe oder Aufnahme von Wasser ins Auge. - Verständlicherweise fanden die Versuche mit hochprozentigen Salzlösungen Widerspruch. Andererseits erzielte SCHMIDT 1929 keine i. o. Druckänderung nach Gabe von 60 ccm 20 %iger Traubenzuckerlösung, oder 10 ccm 10 %iger NaCl-Lösung, oder einfach 10 ccm Aqua dest. Andere fanden nach solchen Behandlungsmethoden Kapillarschäden und führten darauf die Wirkung zurück (POOS, KUME). In neuer Zeit berichtete VELHAGEN über derartige Versuche zur präoperativen Behandlung bei akutem Glaukom und dazwischen gibt er dann 250 ccm 10 %ige NaCl-Lösung oder 400 ccm 20 %ige Zuckerlösung.

Grundsätzliches: Der molekulare Aufbau als maßgebende Komponente für osmotische Wirksamkeit (v. SALLMAN, K. MAYER).

Die Molekülstruktur bestimmt den Weg und die Art, wie und ob eine Substanz in das Augenninnere gelangt.

Der auftretende osmotische Druck auf beiden Seiten einer Membran ist dann die treibende Kraft für den Durchtritt von Flüssigkeit. Der wachsende osmotische Druck des Blutes hat daher eine direkte Beziehung zu Anstieg oder Abnahme des i. o. und intracraniellen Flüssigkeitsdruckes.

1. Ionisierte Salze dringen im allgemeinen schnell durch Sekretion in die hintere Augenkammer und zwar auf dem Weg über die Zellularmembranen der Ciliarfortsätze.
2. Fettlösliche Substanzen gehen mehr oder weniger schnell durch die Zellen der Grenzmembran des Ciliarkörpers.
3. Bei stickstoffhaltigen Substanzen ist nicht die Molekülgröße für ihren Eintritt in das Auge maßgebend, sondern vielmehr der Gehalt an Stickstoff. So treten Substanzen mit hohem Stickstoffgehalt nur sehr schlecht ins Auge, besonders ins Kammerwasser ein, Harnstoff also nicht schneller als Kreatinin, Zucker dagegen 6 mal leichter als Harnstoff.

Daraus folgt die Berechtigung unserer folgenden ausführlichen Beschäftigung mit Harnstoff als wirksames "Allgemeintherapeutikum" zur intraokularen Drucksenkung.

Das im letzten Abschnitt Gesagte soll nun deutlich machen, daß man sich von Harnstoffinfusionen zur Senkung des i. o. Druckes bei Glaukom guten Erfolg versprechen kann. So schreibt A. L. ACKERMANN, "daß es wenige so dramatische Augenblicke in der Augenheilkunde gäbe, wie der steile Druckabfall nach Harnstoffgabe beim akuten Glaukomanfall".

Historisch sei erwähnt, daß Harnstoff als erste organische Substanz aus anorganischen Komponenten von Friedrich WOHLER 1828 synthetisiert worden ist, wodurch bekanntlich die organische Chemie ihren Aufschwung erfuhr. In der Vergangenheit wurde Harnstoff aber therapeutisch nicht ausgenützt. Er findet jedoch heute in der Hirn-

chirurgie zur Entquellung beim akuten Hirnoedem oft Verwendung. Wir sahen oben, daß HERTEL schon mit osmotisch wirksamen Substanzen versucht hatte, Therapie zu betreiben. So machte er auch 1917 als Erster Versuche mit Harnstoff, gefolgt von FERMONT-SMITH 1927, der Harnstoff intraperitoneal verabfolgte. Erst 1956 war es JAVID, der Harnstoff in klinisch verwendbarer Form als 30 %ige Lösung in 10 %igem Zucker i.v. gab und intracraniellen Druckabfall feststellte. 1958 verwendete er dann auch Harnstoff bei akutem Glaukom zur Operationsvorbereitung. 1959 veröffentlichten GALIN, AIZAWA und MC. LEAN eine Reihe von Fällen mit gleicher Behandlungsmethode. In Europa war es R. KLÖTTI, der erste Erfahrungen mit Harnstoff beim Glaukom sammelte. So konnte von Letzterem eindeutig gezeigt werden, daß bei Glaukom verschiedener Ätiologie Drucksenkung oder Normalisierung zu erreichen war und zwar traten die Erfolge auch dann ein, wenn Miotika, Cocktail lytique und Diamox keinen Erfolg hatten!

DAVIS, DUEHR und JAVID berichten dann 1961 über eine große Zahl von Patienten, bei denen sie mit Harnstoff, besonders beim akuten Glaukom, innerhalb einer Stunde den Druck normalisieren konnten. Sie gaben 75 g Harnstoff, 1-1,5 g pro Kilogramm Körpergewicht, zu 60-80 Tropfen in der Minute, in 250 ccm einer 10 %igen Invertzuckerlösung, also ca. 30 %igen Harnstoff. Auch wenn die Abflußkanäle vollkommen blockiert waren, war die Infusion erfolgreich. Man könne Harnstoff auch per oral geben, am besten mit einer Magensonde, um den unangenehmen Geschmack zu vermeiden. Aber über genaue Erfolge nach dieser Form der Darreichung findet sich keine Literatur. Allerdings dürfte nach unserer Meinung durch diese Verabreichung kein plötzlicher, aber gerade so notwendiger Augeninnendruckabfall erzielt werden.

LEONARDI und TRIFOGLI (1960) berichten über die kombinierte Gabe von Harnstoff und Diamox zur praeoperativen Drucksenkung bei grauem und grünem Star. Sie erzielten im Durchschnitt eine Drucksenkung um 14 mm Hg. In manchen Fällen sollen die Augen so sehr dehydriert worden sein, daß der Druck nicht mehr meßbar war! TARTER und LINN (1962) bestätigen anhand von 38 akuten Winkelblockglaukomen die Wirkung von 30 %igem Harnstoff i.v.. Nach ihren Erfahrungen sollen auch andere den Augennendruck senkende Mittel noch nach maximalem Harnstoffeffekt wirksam sein.

Eindrucksvoll und kritisch äußern sich schließlich noch drei namhafte Forscher über ihre Erfahrungen mit Harnstoff. HILL, WHITNEY und TROTTER (1960): "Der Effekt von i.v. Verabreichung von hypertotonischer Harnstofflösung auf den Druck bei 13 Patienten mit akuter i. o. Drucksteigerung war erstaunlich. In jedem der 13 Augen mit akutem Winkelblockglaukom wurde der Druck gesenkt. In 10 Augen ergab die anschließende Messung einen Druck von 23 mm Hg und weniger. In den 3 anderen Augen fiel der Druck nur von 45 auf 40 mm Hg. Die nach der Drucksenkung durchgeführte Gonioskopie zeigte, daß der Kammerwinkel verschlossen geblieben war."

Daß selbst dem Harnstoff in seiner Wirkung bei Glaukom Grenzen gesetzt sind, entnimmt man aus dem letzten Satz. Es soll daher versucht werden, anhand einiger charakteristischer Krankengeschichten zu zeigen, wo Harnstoff sicher wirkt und wo seine Wirkung nicht ausreicht, um den Augendruck in genügender Weise zu senken. Die Krankengeschichten stammen von FINK, BRINKHORST und FUMAHASHI.

1. Eine 75-jährige Frau wurde mit starken Schmerzen im rechten Auge und gleichseitigem Kopfschmerz 13 Stunden nach Beginn dieser Symptome ins Hospital eingeliefert. Sie litt außerdem unter ständigem Brechreiz und einer Sichtverminderung des rechten Auges. Bei der Untersuchung fand sich rechts ein Visus für Handbewegungen im Abstand von 60 cm, außerdem bestand deutliche Kongestion der conjunctiva bulbi. Die Hornhaut war ödematös, die Vorderkammer extrem flach und die Pupille oval verzogen und fast maximal geweitet. Der i. o. Druck betrug 80 mm Hg. Das linke Auge zeigte außer einer flachen Vorderkammer und herabgesetztem Visus keine weiteren glaukomatösen Symptome. Der i. o. Druck war hier normal. Laut Anamnese ergab sich eine antihypertensive Behandlung wegen eines seit 12 Jahren bestehenden kardiovaskulären Leidens. Außerdem hatte die Patientin drei Herzinfarkte hinter sich. Die medikamentöse Therapie, die sofort eingeleitet wurde, bestand in 500 mg Diamox i.v. und örtlich 5 %igem Prostigmin und 20 %igem Mecholyl (Parasympathicomimeticum), alle 10 Minuten in das rechte Auge. 2 %iges Pilocarpin wurde prophylaktisch alle zwei Stunden in das linke Auge gegeben. Demerol (Analgetikum) und Thorazine (Psychopharmakon) wurden gegen den Brechreiz und die Schmerzen i.m. injiziert. Nach zweistündiger Therapie betrug der Druck im rechten Auge noch 70 mm Hg. Die Pupille hatte sich nicht verengert. Nach der dritten Stunde betrug der i. o. Druck noch 60 mm Hg.

Nun wurde Harnstoff gegeben und zwar intravenös. Die Dosis betrug 1 g pro kg Körpergewicht in einer 10 %igen Invertzuckerlösung. Nach 45 Minuten war der i. o. Druck rechts auf 8 mm Hg gesunken. Die Patientin wurde operiert, eine Iridenclisis wurde mit gutem

Resultat durchgeführt. Eine erfolgreiche prophylaktische periphere Iridektomie wurde eine Woche später am linken Auge ausgeführt.

2. Eine andere Patientin, seit 25 Jahren an hohem Blutdruck leidend, wurde mit einem frischen Herzinfarkt eingewiesen. Sie hatte in den vergangenen 6 Monaten intermittierende Schmerzanfälle in beiden Augen, außerdem am rechten Auge verschwommene Sicht und Kongestion. Einen Tag nach der Aufnahme bekam die Patientin erneut einen solchen Anfall im rechten Auge, diesmal mit völliger Abnahme des Sehvermögens. Bei der Untersuchung zeigten sich beide Vorderkammern abgeflacht und rechts außerdem eine ovale halbweite Pupille. Der i. o. Druck betrug hier 35, links 22 mm Hg. Unter der Therapie mit Mioticis fiel er auf normale Werte ab und die Operation wurde wegen des kürzlich erlittenen Herzinfarktes verschoben. Die Patientin wurde nach 5 Wochen entlassen. Sie nahm die Miotica nicht regelmäßig und kam daher einen Monat später mit Schmerzen im rechten Auge erneut in stationäre Behandlung. Die Untersuchung ergab: Kongestion, Hornhautödem, abgeflachte Vorderkammer, aber eine nur mäßig erweiterte Pupille. Die i. o. Druckmessung ergab diesmal 60 mm Hg. Links betrug der Druck 31 mm Hg. Unter Gabe von 500 mg Diamox und Mioticis ins rechte Auge wurde der i. o. Druck kontrolliert. - Zwei Tage später bekam die Patientin trotz kombinierter oraler Gabe von Diamox und Mioticis auch Schmerzen im linken Auge. Die Hornhaut war leicht getrübt, der Bulbus gerötet. Die Pupille war aber noch eng. Der i. o. Druck betrug rechts weiterhin 9, links 60 mm Hg.

Jetzt senkte eine Harnstoffinfusion den Druck in beiden Augen innerhalb von 45 Minuten auf 4 mm Hg. Trotz des schlagartig guten Erfolges betrug am nächsten Tage der i. o. Druck wieder links 47 mm Hg. Die gleiche Harnstoffdosis wurde wiederholt gegeben und der Druck sank in beiden Augen wieder auf 4 mm Hg. Jetzt wurde links und 5 Tage später auch rechts eine Iridencleisis ausgeführt.

3. Eine 43-jährige Patientin kam nach 3 Tagen wegen heftiger linksseitiger Kopf- und Gesichtsschmerzen ins Hospital. Außerdem bestanden Nausea, Brechreiz und deutliche Sehverminderung auf dem linken Auge. Die Vorderkammer zeigte sich mäßig tief. Der i. o. Druck betrug rechts 22 mm Hg. Das linke Auge zeigte eine tiefe, perilimbale Injektion, eine trübe Hornhaut und eine flache Vorderkammer. Außerdem eine weite, gegen Licht refraktäre Pupille. Der Druck betrug 70 mm Hg. Doch der Fundus erschien normal. - Es wurden sofort 500 mg Diamox i.v., 1,5 %iges Carecholin, alle 15 Minuten ins linke Auge, prophylaktisch alle 4 Stunden in das rechte Auge gegeben. Demerol wurde gegen Schmerz i.m. injiziert und Compazin wurde zur Beseitigung von Nausea und Brechreiz gegeben. - Nach 2 Stunden wurde der i. o. Druck unverändert gefunden. Daher wurde eine 30 %ige Harnstofflösung infundiert. Der i. o. Druck war nach eineinhalb Stunden noch unverändert, und man gab deshalb andere Miotica: 5 %iges Prostigmin und 20 %iges Mecholyl alle 5 Minuten abwechselnd in das linke Auge. Auch diese Therapie blieb erfolglos!

Man nimmt an, daß Harnstoff deshalb ohne Erfolg blieb, weil durch die dreitägige Attacke die Permeabilität der Blutwasserschranke Schaden genommen habe. Ein genügender osmotischer

Gradient, nötig um den Druck zu senken, konnte also nicht mehr mit der üblichen Harnstoffinfusion erreicht werden. 5 Stunden später wurde daher eine zweite Infusion in 5 Minuten statt in einer halben Stunde verabreicht. Hiermit wurde ein genügend steiler osmotischer Gradient erreicht, denn der Druck fiel eine halbe Stunde später auf dem linken Auge auf 18 mm Hg herab. Dann wurde die Patientin iridektomiert.

Postoperativ wurde der Druck im linken Auge mit dem "Goldmannschen Applanationstonometer" in den "3oern" ermittelt. Dieser Zustand konnte nur mit Diamox kontrolliert werden. Drei Wochen nach der initialen Iridektomie wurde eine Iridencleisis ausgeführt.

4. Eine 51-jährige Frau mit Diabetes seit 17 Jahren, wurde mit Schmerzen im linken Auge (seit 3 Tagen), gleichseitigem frontalen Kopfschmerz begleitet, eingewiesen. Die Patientin hatte seit Einsetzen dieser Symptome auch einen Verlust ihres Sehvermögens festgestellt. Solche Anfälle hatten früher nicht bestanden. Die Inspektion ergab: Injektion des Bulbus, Hornhautödem links, Vorderkammer in beiden Augen tief, schwache Rötung der Iris rechts, deutliche Rötung links. Gonioskopisch zeigte sich der Kammerwinkel in beiden Augen weit, aber eine Neovaskularisation der ganzen Zirkumferenz des Trabekelmaschenwerks war im linken Auge eingetreten. Der i. o. Druck betrug rechts 23, links 64 mm Hg. Therapeutisch begann man mit Diamox, Pilocarpin und Demerol. Der Druck fiel in mehreren Stunden links auf 35 mm Hg herab. Humorsol und Epitrat konnten den Druck nicht weiter senken und zwei

Tage später war dieser sogar links auf 45 mm Hg gestiegen.

Jetzt gab man Harnstoff in der üblichen Dosierung. Der Druck fiel in 45 Minuten auf 27 mm Hg herab, konnte aber dann nicht weiter gesenkt werden. Mit Diamox und Mioticis hielt sich dieser Druck mehrere Tage. Zwei Wochen später führte man einen modifizierten "Scheile" aus. Der Druck konnte kontrolliert werden.

Diskussion über die Wirksamkeit von Harnstoff anhand verschiedener Fälle.

Ein Rückblick auf diese Fälle zeigt die Dramatik in der Behandlung akuter Glaukomanfälle, die oft erfolglosen Eingriffe mit den üblichen Pharmaka⁷ und dann schließlich den eindeutigen Vorteil von Harnstoff. Mit diesem Mittel konnte der i. o. Druck bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom so gesenkt werden, wie es durch Diamox und Mioticis in dieser Weise nie gelang. Besonders wirkungsvoll zeigte sich Harnstoff bei den ersten beiden Fällen. Nicht so deutlich allerdings bei den letzteren. Die ersten Fälle waren primäre Glaukome, der letztere ein sekundäres. Mit Harnstoff kann man also Glaukomkrisen nicht allzu langer Dauer schlagartig durchbrechen und den Patienten entweder für eine Operation vorbereiten oder unter Kontrolle von Mioticis bringen. Die Grenzen von Diamox wurden im zweiten Fall noch einmal deutlich, wo sich ein akuter Anfall unter seiner Therapie ereignete. Erwähnt sei ferner, daß die Überflutung des Konjunktivalsackes mit Mioticis parasympathi-

sche Vergiftungserscheinungen verursacht hatte. Die Grenzen der Harnstoffwirksamkeit zeigten sich am 4. Fall. Das sekundäre Glaukom erkennt man hier an der Gefäßproliferation auf der Irisoberfläche. Solche Gefäßneubildungen kommen bekanntlich bei Diabetes mellitus vor, und die hohe Harnstoffdosis konnte nur einen geringen, kurzdauernden Druckabfall bewirken, der jedoch zur Operation genügte.

Wirkungsweise von Harnstoff

Es wurde ausgeführt, daß stickstoffhaltige Substanzen schlecht in das Auge gelangen. Dennoch besteht ein gewisses Eindringungsvermögen für Harnstoff, wobei sich eine höhere Konzentration im Glaskörper als im Kammerwasser findet, denn der Sekretionsmechanismus des Ciliarkörpers sei hierzu nicht in der Lage (DAVSON).

Mit steigender Harnstoffkonzentration im Blut nimmt der i. o. Druck zunehmend ab, der Natriumgehalt des Blutes sinkt, während der Chlorgehalt sich nicht signifikant ändert (CREWS, DAVIDSON). Oder anders ausgedrückt, das Konzentrationsverhältnis von Harnstoff in Blut und Kammerwasser ist für seine auf osmotischer Kraft beruhende Wirkungsweise maßgeblich. Anhand von zwei Tabellen soll der Verteilungsquotient dargestellt werden.

Harnstoffkonzentration im Blut und Kammerwasser bei normalen Personen und post injectionem (in mg %)
GALIN, NANO, DAVIDSON.

Fall	Harnstoff im Blut	Harnstoff im Kammerwasser	Q $\frac{\text{H. i. Blut}}{\text{H. i. KW}}$
I. 1	19	14,0	0,74
2	12	11,1	0,92
3	15	10,2	0,68
4	15	9,0	0,67
5	17	13,0	0,76
6	12	10,0	0,83
7	15	11,0	0,73
II. 1	100	18,0	0,18
2	84	15,0	0,18
3	120	22,0	0,18
4	92	14,0	0,16
5	106	31,8	0,30
6	115	44,0	0,38
7	94	28,0	0,30
8	150	34,0	0,23
9	96	50,0	0,52

Das osmotische Druckgefälle, sichtbar aus dem Quotienten, ist also nach Harnstoffinfusion außerordentlich steil und allein für die Wirkung verantwortlich.

Welche Eigenschaften ein Molekül haben muß, um optimal osmotisch auf das Auge dehydrierend zu wirken, wurde oben ebenfalls ausgeführt. Die Frage ist, ob Harnstoff darüber hinaus noch eine besondere Eigenschaft hat. - Alle Autoren berichten übereinstimmend, daß Harnstoff aufgrund des von ihm erzeugten osmotischen Gradienten auf Auge und Gehirn dehydrierend wirkt und zwar wirkt sich diese Eigenschaft besonders auf den Glaskörper aus. Leider beziehen sich unsere Tabellen nur auf die Harnstoffverteilung in Blut und Kammerwasser; nach obigen Angaben wird der Quotient Blut-Glaskörper für Harnstoff größer sein. Die anhaltende Wirkung wird durch teilweise Rückresorption in den Nierentubuli noch begünstigt. Der Wasserentzug der i. o. Gewebe vollzieht sich durch das Epithel des Ciliarkörpers, die Kapillargefäße der Iris und der membrana limitans interna der Retina (TARTER). Für den Wasserentzug aus den hinteren Augenpartien spricht auch die Tiefenzunahme der Vorderkammer in Verbindung mit der Drucksenkung. Daß, wie man annehmen könnte, die Diurese wirksamster Faktor sei, widerlegten JAVID und ANDERSON durch Versuche an nephrektomierten Tieren. Ebenso konnten BERING und AVMAN (1960) zeigen, daß der intercranielle Druckwechsel vom osmotischen Gradienten vom liquor cerebri zum Serum abhängig ist. Diese Vorstellungen werden auf das Auge übertragen.

Die Beobachtung, daß auf den Druckabfall hin Miosis eintritt, soll die Annahme unterstützen, Miotica seien deshalb zu Beginn des Anfalls nicht wirksam gewesen, weil Sphinkterparese vorgelegen habe. TYNER und SCHEIE haben experimentell bewiesen, daß von einem bestimmten i. o. Druck ab sich die Pupille weitert und nicht mehr auf Miotica reagiert (Drucklähmung).

Erweiterung des Indikationsbereiches für Harnstoffinfusionen.

Durch die starke i. o. Drucksenkung mit Harnstoff ergibt sich ein über die Unterbrechung des akuten Glaukoms hinausgehender Indikationsbereich.

Die erzielte Hypotonia bulbi ist nicht nur das erstrebte Ziel beim akuten Glaukomanfall, sondern auch eine wesentliche Voraussetzung sowohl für erfolgreiche Operationen als Dauerheilung des Glaukoms, als auch zur raschen Wiederaufrichtung der Vorderkammer nach solchen Operationen. Darüber hinaus bestehen gute Erfahrungen von PROTONOTARIUS (Piraeus) in der intraokularen Drucksenkung durch Harnstoff in der üblichen Dosierung zur Operationsvorbereitung zur Extraktion subluxierter oder luxierter getrübter Linsen, zur Verhütung von Glaskörperverlust, sowie bei Kataraktextraktionen chronisch glaukomkranker Augen. Ferner zur Operationsvorbereitung bei sekundärem akutem Glaukom durch Katarakta intumeszens und Eingriffen zur Vorderkammer-spülung bei sekundärem Glaukom. Der gleiche Verfasser berichtet außerdem über die erfolgreiche operative Bulbusverkürzung wegen Netzhautablösung nach vorheriger Harnstoffinfusion. Unterstützt werden diese Erfahrungen durch die erfolgreichen Eingriffe bei anderen Formen von sekundärem Glaukom, wie z. B. bei Hyphaema; oder es kam unter Harnstoff viel rascher zur Resorption des Blutes (KWITKO, COSTENBADER).

Man kann wohl sagen, daß lokale, allgemeine und operative Therapie sich beim akuten Glaukom gut verbinden lassen, wobei unter "Allgemeintherapie" zur Senkung des i. o. Druckes der Harnstoffinfusion der Vorrang gebührt. Peroral ließe sich Harnstoff vielleicht über längere Zeit als druckregulierend anwenden, doch besteht hierüber noch keine Erfahrung.

Nebenwirkungen von Harnstoff

Es liegt nun nahe, auf Nebenwirkungen des Harnstoffs in therapeutischen Dosen hinzuweisen, die ja bekanntlich kein noch so gutes Pharmakon entbehrt. Um die eingehende Erforschung des Harnstoffs als Pharmakon auch unter dieser Sicht haben sich TARTER und LINN besonders verdient gemacht.

Harnstoff ist bekanntlich ein natürliches Eiweißstoffwechselendprodukt und der Blutspiegel beträgt beim normalen Menschen 15 bis 20 mg % (siehe Tabelle). Allerdings weiß man, daß eine Erhöhung bis maximal 300 mg toxisch wirken soll. Die Toxizität der Urämie beruht aber nicht so sehr auf der Harnstoffsteigerung, diese ist vielmehr ein Maß für den erhöhten Reststickstoff. Nierenschäden, wie Hexosen (HELMHOLZ) oder sekundäre intracranielle Drucksteigerung, die durch hypertonsche NaCl-Lösungen auftreten, verursacht Harnstoff nicht (MILLES, HURWITZ). Allerdings halten KLÖTTI, DAVIS, DUEHR und JAVID Harnstoff bei Leberleiden für kontraindiziert.

Genauer berichten nun TARTER und LINN anhand eigener Erfahrungen. - Harnstoff sei natürlich ein Diuretikum und zu etwa 100 %, besonders bei jungen Patienten, setze Diurese ein. Nach CREWS und DAVIDSON (1962) soll keine Beziehung zwischen dem durch Harnstoff erniedrigten i. o. Druck und dem Ausmaß der Diurese bestehen. Infolge der Dehydratation des Gehirns entstehe bei 82 % Kopfschmerz, Beginn 5 Minuten nach Infusionsanfang, Ende 45 Minuten nach Infusionsschluß. - Linderung dieser Beschwerden wird durch niedrige Dosen Narkotica, kombiniert mit Phenothiazinderivaten, erreicht.

Bei 21 %, offenbar auch bedingt durch Dehydratation des Gehirns, treten Desorientierung auf, sowie akustische und optische Halluzination. - Pentobarbital soll diese Zustände verhindern. Bei 5,2 % der Fälle beobachtete man Venenentzündung, die in wenigen Wochen durch Behandlung mit warmen Kompressen und zusätzlich mit Trypsin i.m. zur Abheilung kamen.

IV. Eigene Versuche mit Harnstoff an Kaninchen

A. Methodik:

In Anlehnung an die Berichte über therapeutische Erfolge mit Harnstoffinfusionen zur Senkung des intraokularen Druckes wurden bei einer Anzahl von 14 Kaninchen Harnstoffinfusionen vorgenommen. Der Firma Waldemar Hasenclever, Bonn, wird an dieser Stelle für die freundliche zur Verfügungstellung ausreichender Versuchsmengen von kristallinem Harnstoff herzlich gedankt. Hersteller dieses Präparates, das unter der Bezeichnung INUREA läuft, ist: Laboratorio P.E.V.YA Moulins de Rey, Barcelona, Spanien.

Es handelt sich um gereinigten lyophilisierten Harnstoff in kristalliner Form, der in Mengen von 75 g in einer Infusionsflasche (A) geliefert wird. Dazu wird als Lösungsmittel 250 ccm 10 %iger Invertzucker, ebenfalls in einer infusionsbereiten Flasche (B), geliefert. Um die Lösung herzustellen, wird der Inhalt der Flasche B mit einer sterilen Spritze in die Flasche A gefüllt. Obwohl viel Lösungswärme verbraucht wird, darf man in einem Wasserbad nur leicht bis höchstens 40° C erwärmen, da sich sonst Ammoniak bilden würde. Auch wird des weiteren vor längerem Aufbewahren der Lösung gewarnt. Bei dieser Art der Zubereitung entsteht eine 30 %ige Harnstofflösung, wie sie auch von den meisten oben angeführten Autoren zur Senkung des i. o. Druckes bei Menschen empfohlen wird.

Von diesen Angaben ausgehend, ergab sich pro kg Körpergewicht der Versuchskaninchen eine Lösungsmenge von ca. 3,3 ccm. So ließ sich dann leicht die ent-

sprechende Menge für das jeweilige Tier errechnen. Sie wogen etwa zwischen 2,5 und 3,5 kg.

Während und nach der Infusion wurde in bestimmten zeitlichen Abständen mit dem Schiötztonometer der i. o. Druck bestimmt. Das erste Tonometer dieser Art wurde von dem Norweger Schiötz im Jahre 1905 gebaut und ist seit langem jedem Augenarzt bekannt. Nach Leydhecker wird mit diesem Meßgerät die Impressionsfähigkeit des Augapfels geprüft, und zwar wird aus der Tiefe der Hornhauteindellung durch den Tonometerstift über einen Zeigeraus-
schlag auf einer Tonometerskala auf den i. o. Druck geschlossen. Nach Goldmann hängt die Tiefe der Hornhauteindellung nun nicht allein vom Augeninnendruck ab, sondern auch von der Beschaffenheit der Augapfelhüllen. So sinkt der Tonometerstift beispielsweise bei einem dünnwandigen myopen Auge tiefer ein, als bei einem normal gebauten Auge, obwohl in beiden Augen der i. o. Druck gleich sein kann. Der i. o. Druck läßt sich in jedem Fall genau nur mit einem Manometer bestimmen. Es galt also bei unseren Serienmessungen auch darauf zu achten, daß die Kaninchenaugen morphologisch als normal gelten konnten. Allgemein wird der i. o. Druck in mm Hg angegeben. Aber erst seit 1955 gibt es hierfür genaue Umrechnungstabellen für normal gebaute menschliche Augen. Für Kaninchen stand uns eine solche nicht zur Verfügung, sodaß uns nur der Zahlenwert aus der Tonometerskala als relatives Maß für die Veränderung des i. o. Druckes dienen konnte. Erwähnt sei noch die Möglichkeit, den Tonometerstift mit verschiedenen Gewichten belasten zu können. Dies hat nur praktische Bedeutung für die Messung menschlicher Augendrucke unter Verwendung der oben erwähnten Umrechnungstabelle.

Nach Erfahrungen von LIEB benutzten wir bei unseren Messungen ein Gewicht von 7,5 g. Vor den Messungen wurde die Hornhaut mit 3 %iger Korneäcainlösung anaesthetisiert.

B. Versuchsanordnung:

Man benötigt außer dem Schiötztonometer eine 20 ccm Spritze mit einer 12er Kanüle als Infusionsbesteck. Die Infusionslösung wird aus oben erwähnten Gründen immer frisch hergestellt. Nach Bestimmung des Körpergewichts wird die Hornhaut anaesthesiert und eine Leermessung mit dem Tonometer wie folgt vorgenommen:

Eine Hilfsperson bringt das Versuchtier mit nach hinten und vorn ausgezogenen Läufen auf einem Tisch in eine seitliche Lage. Der Kopf des Tieres überragt dabei die Tischkante und wird vom Untersucher mit der linken Hand so fixiert, daß die Irisblende horizontal zu liegen kommt. Dann wird der Tonometerstempel auf die Hornhaut des zu messenden Auges gesenkt. Dabei ist besonders darauf zu achten, daß das Meßgerät senkrecht steht, da es sonst durch Reibung zu Fehlergebnissen käme. Es wird immer zuerst das linke, und nach raschem Lagewechsel das rechte Auge gemessen. Einige Tiere bereiten durch das Verschieben der sogenannten Nickhaut Schwierigkeiten bei der Messung, aber durch behutsames Beiseiteschieben mit der Fußplatte des Tonometerstiftes läßt sich die Hornhaut zur Messung frei darstellen.

Nach der so ausgeführten Leermessung wird die Infusion vorgenommen. Die Infusionsgeschwindigkeit ist die gleiche, wie sie von den Herstellern des Präparates für die Infusion am Menschen empfohlen wird. Die Tropfmenge von 60 pro Minute ist gut einzuhalten, da sie etwa 1 ccm entspricht. Auf diese Weise beträgt die jeweilige Infusion ca. 10-12 Minuten. Nach 5 Minuten wird die Infusion zur ersten Messung unterbrochen. Zu diesem Zweck wird nur die Spritze von der Kanüle entfernt, letztere aber tief in das Ohr fixiert und mit einem kleinen Verschluß versehen.

Auf diese Weise kann eine minimale Unterbrechungszeit von ca. 30 Sekunden erreicht werden. Nach weiteren 5 Minuten findet die zweite Messung statt. Entweder ist die Infusion schon beendet, oder es ist eine erneute Unterbrechung bei schweren Tieren nötig. In der ersten halben Stunde wird alle 5 Minuten, danach nur noch alle 15 Minuten der i. o. Druck bestimmt.

C. Versuchsergebnisse:

Schon bei den Leermessungen der 5 Kontrolltiere an drei aufeinanderfolgenden Tagen zeigte sich mit einer gewissen Regelmäßigkeit ein Phänomen, das auch später bei den eigentlichen Versuchen wieder in Erscheinung trat. Es zeigte sich folgendes: Das an zweiter Stelle gemessene Auge, in unserem Fall das rechte, wies zumeist einen etwas geringeren i. o. Druck auf als das zuerst gemessene. Nur selten stimmten die Drucke überein. Die Differenz betrug etwa 0,5 - 1,0 Skalenteile auf der Tonometerskala.

L. WEEKERS (1924) beschrieb das gleiche Phänomen ebenfalls bei Tonometrie an Kaninchenaugen. Er formulierte dann ganz allgemein: Nach Manipulationen am ersten Auge treten Änderungen der Gefäßweite und des i. o. Druckes auf. Er prägte hierfür die Bezeichnung "Ophthalmometrische konsensuelle Reaktion". Nach neueren Untersuchungen durch DE ROETHH (1954) und STOCKER (1957) ist die konsensuelle Reaktion am ungereizten Auge bei Tonographie (Kompression) des 1. Auges durch eine Verminderung der Kammerwasserbildung im Ciliarkörper zu suchen. Der Abflußwiderstand im Kammerwinkel ändere sich nicht.

Der durchschnittliche i. o. Druck vor Beginn der Infusion betrug links 6,67, rechts 7,14 Schiötzskalenteile. Während der Infusion beobachtet man dann einen steilen, fast geradlinigen Druckabfall, der in den nächsten 10 Minuten in einer muldenförmigen Kurve ausläuft, um dann in etwa wiederum 10 Minuten einen etwas steileren Druckanstieg als in der Folgezeit zu zeigen. Aus den Tabellen geht hervor, daß das Druckminimum zwischen 13,5 und 15,5 lag. Auch die Zeit, in der dieser größte Druckabfall erreicht wurde, war unterschiedlich. Die Gesamtdauer der Druckerniedrigung wies die auffallend große Streubreite von 60 bis 120 Minuten auf.

Ferner ist aus den Tabellen ersichtlich, daß bei fünf Tieren die größte Druckerniedrigung länger anhielt. Jeweils den Zeitpunkt für den Druckwechsel zu erfassen, war nach den Versuchsbedingungen nicht exakt möglich. Ein zu häufiges Messen würde einen zu starken Reiz bedeuten, wenngleich nach ROHRSCHEIDER die drucksenkende Massagewirkung nur sehr gering ist.

Von den oben unter Nebenwirkungen von Harnstoff aufgezeigten Feststellungen konnte bei unseren Tierversuchen nur eine zeitweilige Unruhe beobachtet werden, die nicht allein aus der Versuchsanordnung herrühren wird. Hier wird sich also der dehydrierende Effekt des Harnstoffs auch auf das Zentralnervensystem bemerkbar gemacht haben. Nach Beendigung der Versuche war das Verhalten der Tiere wieder unauffällig.

D. Diskussion:

Die ausgeführten Tierversuche zeigen einen deutlichen Einfluß von 30 %igem Harnstoff, gelöst in 10 % - igem Invertzucker auf den i. o. Druck normaler Kaninchenaugen. Stellt man eine Gegenüberstellung unserer Werte und der am normalen menschlichen Auge gefundenen (Laboratorio P.E. V. YA Moulines de Rey) her, so ergibt sich etwa das Folgende:

	Ø Gewicht kg	Infusions- menge ccm	Inf.-Dauer ca. 60 Trpf pro Minute	Max. Effekt nach Min.	Wiederer- längster Ausgangs- druck, Min.
Mensch	75	250	240	30	540
Kaninchen	3	10	10	20	90

Auffällig ist die große zeitliche Übereinstimmung bis zur maximalen Druckerniedrigung. Ein Vergleich der Werte bis zur Wiedererlangung des Ausgangsdruckes zeigt eine relativ kürzere Zeit für das normale menschliche Auge, wenn man das Gewicht bzw. die Infusionsmenge zugrunde legt. Dennoch ist die absolute zeitliche Dauer für den Menschen länger und günstiger für gewisse therapeutische Eingriffe.

Welchem Indikationsbereich in der Augenheilkunde werden nun Harnstoffinfusionen in der hier ausgeführten Art gerecht? Einleitend gaben wir eine mögliche Zusammenstellung der verschiedenen Glaukomformen. Auf die Behandlung der chronischen Formen wurde nicht näher eingegangen. In den Bereich ihrer konservativen Behand-

lung werden Harnstoffinfusionen nach unseren Versuchsergebnissen nicht einbezogen werden können. Sind jedoch auch hier fistulierende Operationen vorzunehmen, so ist eine durch Harnstoff erzeugte Hypotonia bulbi auch nach PROTONOTARIOS eine wesentliche praoperative Vorbereitung. Anders ist es aber beim akuten Glaukomanfall. Hier wurde nun nach einleitender Übersicht über die heute üblichen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten an charakteristischen Fällen gezeigt, daß Harnstoffinfusionen eine deutliche Lücke schließen können. Ist nämlich ein sonst medikamentös nicht mehr zu beherrschender Glaukomanfall durch Harnstoffgabe beseitigt, so läßt sich das befallene Auge wieder unter Kontrolle von Mioticis bringen. TYNER und SCHEIE konnten nämlich zeigen, daß von einem bestimmten i. o. Druck ab sich die Pupille weitert, der Kammerwinkel verlegt wird und der Sphinkter iridis nicht mehr auf Mioticis reagiert. Es wird eine Drucklähmung angenommen. In solchen Fällen kann also nur ein Pharmakon erfolgreich sein, das von neurovegetativen Mechanismen unabhängig wirkt. Erfordert auch hier der Zustand einen anschließenden operativen Eingriff, so ist die Erfolgsaussicht nach PROTONOTARIOS an einem hypotonen Auge weit größer.

Harnstoffinfusionen sind über den Indikationsbereich beim primären Glaukom hinaus auch beim sekundären Glaukom in bestimmten Fällen angezeigt. Ist letzteres nämlich durch Einschwemmung verstopfenden Materials in den Kammerwinkel entstanden, so läßt sich die Spülung der Vorderkammer leichter und erfolgreicher am hypotonen Auge ausführen (PROTONOTARIOS, CREWS, DAVIDSON). Weiter können wir uns den Vorstellungen der eben erwähnten Autoren anschließen, daß Linsenextraktionen und selbst Bulbusverkürzungen am kurzfristig hypotonisierten Auge erfolgreicher sind. In all den erwähnten Fällen von operativen Eingriffen sei der dabei oft auftreten-

de befürchtete Verlust des Glaskörpers nach praee-operativer Harnstoffgabe weit geringer. Dem niedrigen Zuckeranteil an der Infusionslösung kommt nur eine begrenzte osmotische Wirkung zu, zumal er nach v. SALLMAN sechsmal leichter auch in das Augeninnere gelangt als Harnstoff. Zweifellos hält sich aber die makromolekulare Zuckerlösung mit dem in den intermolekularen Räumen sich befindlichen Harnstoff besser in der Blutbahn als eine entsprechende physiologische Kochsalzlösung.

Die möglichen, oben ausgeführten Nebenwirkungen des Harnstoffs stehen auch nach unserer Meinung in keinem signifikanten Verhältnis zu seiner pharmakologisch-osmotischen Wirkung bezüglich der Beeinflussung sonst pharmakologisch nicht mehr zu beherrschender Augeninnendrucksteigerungen.

Eine Kombination mit dem schwächer, aber länger wirkenden Diamox scheint sinnvoll. Wenn man Diamox postoperativ über mehrere Tage verabreicht, fanden AGRAWAL und MALIK eher eine normal tiefe Vorderkammer als bei einer entsprechenden Vergleichsgruppe. Zu diesem Zweck wären geringere Dosen Diamox nötig, als man zur Unterbrechung eines akuten Glaukomanfalls benötigen würde. Somit ist die Gefahr auch verringert, den Elektrolythaushalt all zu sehr zu stören, was ja durch die generallisierte Hemmung der Karboanhydrase geschieht.

Tabellarische Zusammenstellung tonometrischer
Messergebnisse.

I. Leermessungen an fünf Kontrolltieren
(Zahlenwerte in Schiötzskalenteilen)

Zeit:	1. Tag		2. Tag		3. Tag	
Tier	l.Auge	r.Auge	l.Auge	r.Auge	l.Auge	r.Auge
I	7,0	7,5	7,0	7,5	7,0	8,0
II	6,0	7,0	7,5	8,5	7,0	7,5
III	6,5	7,5	7,0	7,5	7,0	7,5
IV	6,5	6,5	6,5	7,5	6,5	7,5
V	6,0	6,5	7,0	8,0	6,5	7,5

II. Tonometrische Versuchsergebnisse von 14 Tieren

Zeit:	0 Min.		n. 5 Min.		n. 10 Min.		n. 15 Min.		n. 20 Min.	
Tier	l.A.	r.A.	l.A.	r.A.	l.A.	r.A.	l.A.	r.A.	l.A.	r.A.
I	5,5	6,5	8,0	8,5	11,5	12,0	13,0	13,0	13,5	14,0
II	7,0	7,0	9,0	9,5	13,0	14,0	14,5	15,5	15,0	15,0
III	7,0	7,5	9,5	10,0	14,5	16,0	15,0	17,0	14,5	14,5
IV	6,5	7,5	8,5	9,0	12,5	13,0	13,5	14,5	13,5	14,0
V	7,5	8,0	9,5	10,5	13,0	14,0	13,5	14,5	14,0	14,0
VI	6,0	6,5	8,5	9,5	10,5	11,0	13,0	13,5	14,5	15,5
VII	6,5	7,0	9,0	9,5	12,0	12,5	13,5	14,5	13,0	13,5
VIII	7,0	7,5	9,0	9,0	10,0	10,0	12,0	12,5	14,0	14,5
IX	7,0	7,5	9,0	9,5	12,5	13,5	14,0	15,0	13,5	14,0
X	6,0	6,5	8,5	8,5	11,0	11,5	13,0	14,0	13,5	15,0
XI	7,5	7,5	9,0	9,5	12,0	12,5	12,5	13,0	14,0	14,5
XII	6,5	7,0	8,5	9,0	12,0	13,0	13,0	14,0	14,0	14,5
XIII	6,5	7,0	9,0	9,5	11,0	11,5	13,5	14,5	13,5	14,5
XIV	7,0	7,5	9,5	9,5	11,5	12,0	13,0	14,0	14,0	15,0

Zeit:	n. 25 Min.		n. 30 Min.		n. 45 Min.		n. 60 Min.	
Tier	l.A.	r.A.	l.A.	r.A.	l.A.	r.A.	l.A.	r.A.
I	14,0	15,0	13,0	14,5	12,5	13,0	11,0	11,5
II	14,5	15,0	13,5	14,0	12,0	13,0	11,5	12,0
III	13,0	13,5	12,0	12,0	10,0	11,0	9,0	9,5
IV	13,0	13,0	11,5	12,0	10,0	10,5	8,5	8,5
V	12,0	12,5	10,5	11,5	9,0	9,5	6,5	7,0
VI	13,5	14,5	12,5	13,5	11,5	12,0	10,0	11,5
VII	14,5	15,0	13,5	14,0	12,5	13,0	11,5	12,0
VIII	13,5	14,0	13,0	13,5	11,0	12,0	9,5	10,5
IX	14,0	14,5	13,5	14,0	12,0	13,0	11,0	12,0
X	12,5	14,0	11,5	13,0	11,0	12,0	10,0	11,0
XI	14,5	15,0	13,5	14,5	12,5	13,5	11,5	12,5
XII	13,5	14,0	12,5	13,5	11,0	11,5	10,0	10,5
XIII	13,0	13,5	12,0	12,5	10,5	11,0	9,0	9,5
XIV	13,5	14,0	13,0	13,0	11,5	11,0	10,5	10,5

Zeit:	n. 75 Min.		n. 90 Min.		n. 105 Min.		n. 120 Min.	
Tier	l.A.	r.A.	l.A.	r.A.	l.A.	r.A.	l.A.	r.A.
I	10,0	10,0	8,0	8,5	7,0	7,5	6,5	7,0
II	10,5	11,0	9,5	10,0	8,5	9,0	7,5	7,5
III	8,5	9,0	7,5	8,5	7,5	8,0	7,5	8,0
IV	7,5	7,5	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
V	6,5	7,0	6,5	7,0	6,5	7,0	6,5	7,0
VI	9,5	10,5	8,5	9,5	8,0	9,0	7,0	7,5
VII	10,5	11,0	9,5	10,0	8,5	9,0	7,5	8,0
VIII	8,5	9,0	7,5	8,0	7,5	7,5	7,5	7,5
IX	10,0	11,0	9,0	10,0	8,0	9,0	7,5	8,5
X	9,0	10,0	8,5	9,5	7,5	8,5	7,0	7,5
XI	10,5	11,5	9,5	10,5	8,5	9,5	8,0	8,5
XII	9,0	9,5	8,5	9,0	8,0	8,5	7,5	8,0
XIII	8,0	8,5	7,5	8,0	7,0	7,5	7,0	7,5
XIV	9,5	10,0	8,5	9,5	7,5	8,5	7,5	8,0

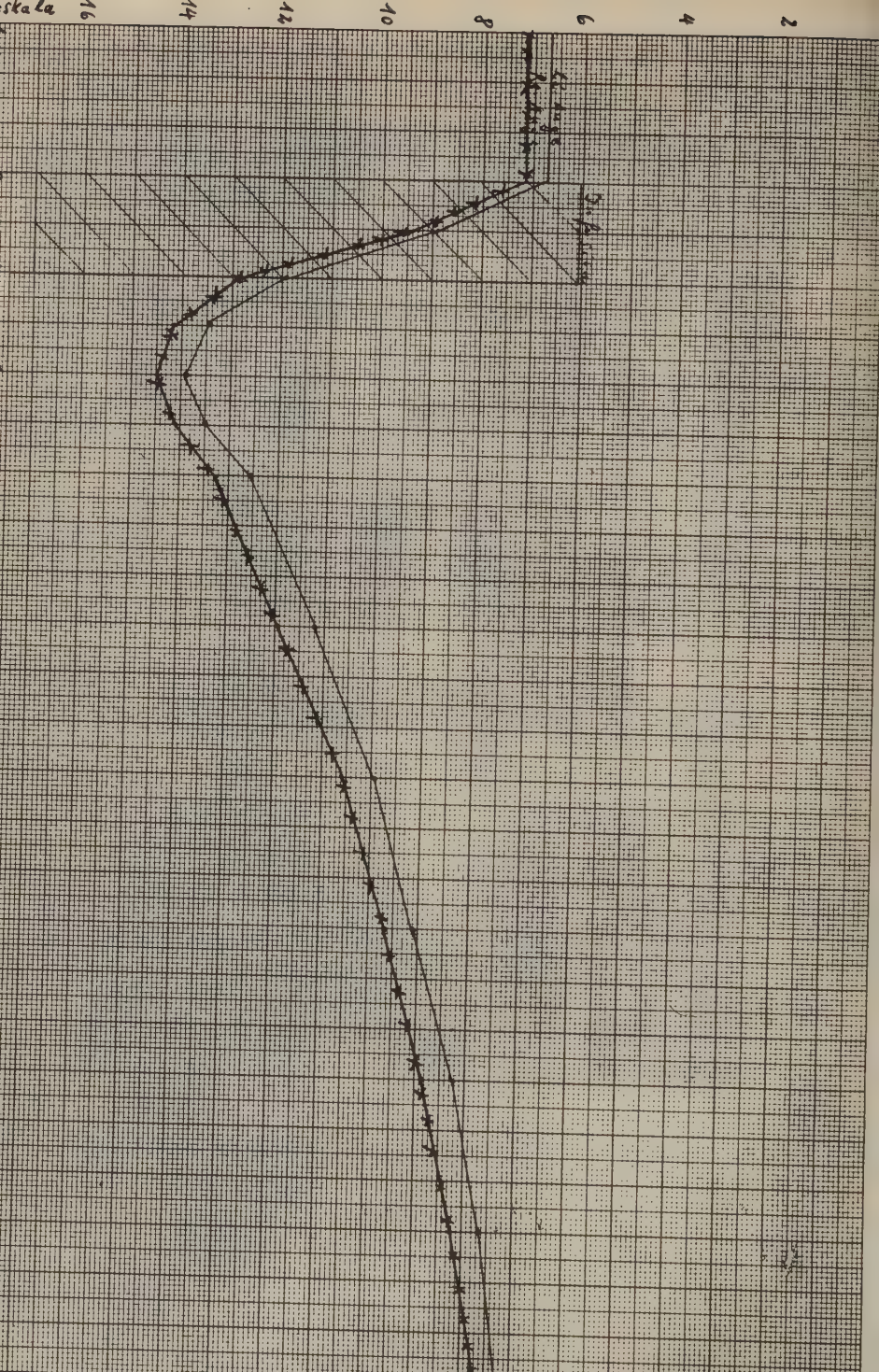
Aus den tonometrischen Versuchsergebnissen wurde jeweils für die gemessene Zeit der arithmetische Mittelwert errechnet, um dann aus diesen Werten eine graphische Darstellung zu geben.

III. Tabelle

Arithmetische Mittelwerte der Sammelkurve auf Seite 46

Zeit in min.	Linkes Auge	Rechtes Auge
0	6,67	7,14
5	8,82	9,35
10	11,92	12,90
15	13,35	14,17
20	13,89	14,47
25	13,50	14,10
30	12,53	13,25
45	11,21	11,95
60	9,96	10,60
75	9,10	9,67
90	8,25	8,86
105	7,64	8,25
120	7,25	7,67

Alle Zahlenwerte stellen Skalenteile des Schiötztonometers dar. Das Meßgerät wurde mit dem Gewicht 7,5 g belegt. Ein größerer Zahlenwert deutet einen geringeren i.o. Druck an; dies soll durch den Kurvenverlauf anschaulich gemacht werden.



V. Zusammenfassung

Es wird ein Überblick über die Pathogenese des primären Glaukoms gegeben und die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten örtlich und allgemein wirkender Pharmaka erörtert.

Es werden einzelne typische Substanzen herausgestellt, die jeweils für die verschiedenen Wirkungsgruppen medikamentöser Allgemeinbehandlung des Glaukoms repräsentativ sind:

Neurovegetativ wirkende Mittel, denen nur ein begrenzter depressorischer Effekt eigen ist, während

Karboanhydrasehemmern eine größere therapeutische Bedeutung beizumessen ist.

Von den osmotisch wirkenden Substanzen wird der Harnstoff einer genauen tierexperimentellen Prüfung unterzogen. Umfangreiche Tabellen und graphische Darstellungen zeigen, daß der Harnstoff rasch und wirksam den Augeninnendruck des Kaninchens senkt. Die tierexperimentellen Ergebnisse bestätigen die Behandlungserfolge am Menschen, wie an charakteristischen Fällen gezeigt werden konnte.

Literatur

- Ackermann, A.L.:
The action of urea in acute Glaucoma
Am. J. of Ophthal. 875-880 (1961)
- Agrawal, L.P., S.R. Malik:
Ophthalmologica 136, 178 (1958)
- Amsler, M., A. Brückner, A. Franceschetti, H. Goldmann,
E. Streiff:
Lehrbuch der Augenheilkunde
S. Karger-Verlag Basel 1961
- Anderson, W.A.D.:
J.A.M.A. 114, 1873-1987 (1940)
- Barnett, A.J.:
Brit. J. Ophthal. 36, 593-603 (1952)
- Becker, B.:
Carbonic anhydrase and the formation
of aqueous humor.
Am. J. Ophthal. 47, 342 (1959)
- Becker, B.:
Am. J. Ophthal. 37, 13-15 (1954)
- Bering, E., N. Avmann:
J. Neurosurg. 17, 1073 (1960)
- Breinin, G.M.:
Trans. Penn. Acad. Ophthal. 52
333-348 (1954)
- Bruce, G.M.:
A.M.A. Arch. Ophthal. 54, 422-424 (1955)
- Cantonnet, A.:
Arch. Ophtha. 1904, Bd. 24, 1
- Crews, S.J., S.J. Davidson:
Brit. J. Ophth. 46, 597-600 (1962)
- Cuvin, E., Esanu, N. Ionescu:
Acetacolamide und ähnliche Präparate
Ophthalmologica (Bukarest)
3, 299-314 (1959)

- Davis, M.D., P.A. Dühr, M. Javid:
Die klinische Verwendung von Harnstoff.
Arch. Ophthal. 65, 526-561 (1961)
- Davson, H.:
Brit. J. Ophthal. 34, 355-359 (1950)
- Duke-Elder, S.:
Arch. Soc. oftal. hisp.-amerc.
16, 256-274 (1956)
- Fermont-Smith:
Arch. Neurol. Psych. 18, 550 (1927)
- Fink, A.J., R.D. Brinkhorst, T. Funahashi:
Intravenous urea and angleclosure Glaucoma.
Am. J. Ophthal. 872-875 (1961)
- Foss, R.H.:
Am. J. Ophthal. 39, 336-339 (1955)
- Friedmann, H.T.:
J. Amer. med. Ass. 162, 628-630 (1956)
- Galin, M.A., F. Aizawa, I.M. McLean:
Arch. of Ophthal. 62, 347 (1959)
- Galin, M.A., F. Aizawa, I.M. McLean:
Intravenous hypertonic urea in treatment
of acute-closure Glaucoma
Am. J. Ophthal. Ser. 3, 50, 379-384 (1960)
- Galin, M.A., R.A. Davidson, H.D. Nano:
A.M.A. Arch. Ophthal. 1961, Bd. 52, S. 872
- Gloster, J.:
Brit. J. Ophthal. 40, 487-491 (1956)
- Görtz, H.:
Kl. Mbl. Augenhk. 133, 203 (1958)
- Gramberg-Danielsen, B.:
Kl. Mbl. Augenhk. 129, 252 (1956)
- Gramberg-Danielsen, B.:
Ophthalmologica 130, 403 (1955)

- Grünfeld, H., F. Hartmann, E. Linner bei
Cuvin, Esanu, Ionescu
Acetazolamid u. ähnliche Präparate in der
Augenheilkunde.
Oftalmologica (Bukarest) 3, 299-314 (1959)
ref. Zbl. Ophthal. 1960 S. 202
- Helmholz, H.F.:
J. Pediat. 3, 144-157 (1933)
- Hertel, E.:
Kl. Mbl. Augenhk. 51, 351-354 (1913)
- Hertel, E.:
Albr. v. Graefes Arch. Ophthal.
88, 197-229 (1914)
- Hertel, E.:
Albr. v. Graefes Arch. Ophthal.
90, 109-321 (1915)
- Hill, K., J.B. Whitney, R.R. Trotter:
Intravenous hypertonic urea in management
of acute angleclosure Glaucoma.
Arch. Ophthal. 65, 497-503 (1961)
- Hollwich, F.:
Dtsch. Ophthal. Ges. 1956, 91
- Hollwich, F.:
Ber. Dtsch. Ophthal. Ges. Heidelberg
1956, 60, 401-410
- Javid, M.: Urea, new use of an old agent
Surg. Clin. N.Am. 1958
- Kleinert, H.:
Kl. Mbl. Augenhk. 128 (1956)
- Kleinert, H.:
Kl. Mbl. Augenhk. 125, 271 (1954)
- Klöti, R.: Harnstoff-Infusion in der Glaucomthera-
pie, Ophthalmologica (Basel) 140, 135-145
(1960)
- Klöti, R.: Ophthalmologica (Basel) 141, 378 (1961)
- Klöti, R.: Ophthalmologica 140, 135-146 (1960)

- Kozaki, H., H. Mitsuda, K. Sakasuchi:
Vergleiche über Einfluß von i.v. Injektionen
versch. isot. u. heterot. Lös. auf den i.o.
Druck.
Acta Soc. Ophthal. Jap. 64
- Kume, J.: Acta Soc. Ophthal. Jap. 40, 1141-1149 (1936)
ref. Zbl. Ophthal. 38, 33 (1937)
- Kwitko, M.L., F.D. Costenbader:
Candd. med. Ass. J. 86, 447 (1963)
- Leonhardi, F.E., L. Trifogli:
Recerche sull i ptensione oculare pre
operatoria determinata dall urea e dalla
actacolamide.
Boll. Oculsite 39, 794-810 (1960)
- Leopold, I.H.:
Trans. Amer. Acad. Ophthal.-Otololaryng.
60, 210-214 (1956)
- Leopold, I.H.:
A.M.A. Arch. Ophthal. 40, 285-290 (1948)
- Leydhecker, W.:
Handbuch des Glaukom
Springer-Verlag (1960)
- Leydhecker, W.:
Kl. Mbl. Augenh. 126, 323-327 (1955)
- Leydhecker, W.:
Kl. Mbl. Augenh. 132, 224-233 (1958)
- Lieb, W.A.:
Kl. Mbl. Augenhk. 125, 279-299 (1954)
- Lieb, W.A., H.J. Scherf:
Kl. Mbl. Augenhk. 128, 686 (1956)
- Lyistina-Ivancic (Zagreb):
Ophthalmologica 125, 378 (1953)
- Macri, F.I.:
Acetacolamide and the venous pressure
of the eye.
Am. J. Ophthal. 63, 953-965 (1960)

- Mayer, K.: Amer. J. Ophthal. 30, 1244-1261 (1947)
- Milles, G., P. Hurwitz:
Arch. Surg. 24, 591-601 (1932)
- Nordmann, J.:
Au sujet de quelques question fouda mentales
concernant le glaucom.
Ann. Oculist (Paris) 192, 481-508 und 572-591
(1959), ref. Zbl. Ophthal. 1960
- Pau, H.: Kl. Mbl. Augenhk. 126, 171-176 (1955)
- Paul, S.D.:
Am. J. Ophthal. 42, 752-759 (1956)
- Poss, F.: Kl. Mbl. Augenhk. 88, 702 (1932)
- Protonotarios, P.N.:
Kl. Mbl. Augenhk. 1963
- Redeslop, E.:
Bull. Soc. Ophthal. Fr. 1952, 606
- Rintelen, F.:
Ophthalmologica (Basel) 130, 171-177 (1955)
- Roethth de, A. jr.:
Arch. Ophth. 1954, Bd. 52, 571
- Rohrschneider, W.:
Kurzes Lehrbuch der Augenhk.
J.F. Lehmanns-Verlag, München 1962
- Rohrschneider, W.:
Ophthalmologica 128, 369-379 (1954)
- Rosen, D.A.:
Arch. Ophthal. A.M.A. 57, 361-365 (1957)
- Rubino, A.:
Riv. oto. neuro. oftal. 25, 351-361 (1950)
- Sallmann, v. L.:
Am. J. Ophthal. 30, 1244-1261 (1947)
- Sallmann, v. L.:
Rolle des Zentralnervensystems bei der
Regulierung des i.o. Druckes
Docum. ophthal. 13, 73-117 (1959)
- Slazak, H.:
Kl. Mbl. Augenhk. 134, 829 (1959)

- Stocker, F.W.:
Trans. Amer. Ophthal. Soc. 1956, 54
63-71 (1957)
- Tarter, R.C., J.G. Linn:
A clinical study of the use of i.v. urea
in Glaucoma.
Am. J. Ophthal. 324-331 (1961)
- Thiel, R.: Bücherei des Augenarztes, 21. Beiheft
Kl. Mbl. Augenhk. 9-52 (1952)
- Thiel, R.: Kl. Mbl. Augenhk. 125, 513-530 (1954)
- Thiel, R.: Proc. XVII int. Cong. Ophthal. Montreal N.Y.
1954 II, 722-792 & 1955)
- Thiel, R., F. Hollwich:
Der Einfluß der Reflexbeziehungen des Auges
auf den i.o. Druck. Auge und Zwischenhirn.
Bücherei des Augenarztes Nr. 23
Enke, Stuttgart 1955, 166-209
- Trotter, R.:
Trans. Americ. Acad. Ophthal. Otolaryng.
60, 215-216 (1956)
- Tyner, G., H. Scheie:
A.M.A. Arch. Ophthal. 50, 572 (1953)
- Valente, A.:
Rev. bras. oftal. 13, 217-266 (1954)
- Velhagen, K.:
Therapiewoche 5, 384-385 (1955)
- Weinstein und Forgacs:
Ophthalmologica 130, 159 (1955)
- Weekers, L.:
Arch. Ophthal. (Paris) 41, 641-658 (1924)

Lebenslauf

Am 5. April 1936 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Paul Schulte und seiner Ehefrau Ilse, geb. Dorls in Brilon/Westf., geboren. Dort besuchte ich fünf Jahre die Volksschule und im Anschluß daran das Gymnasium bis 1955. Dann siedelten wir nach Frankfurt am Main über, wo ich am 27. Februar 1958 die Reifeprüfung an der Freiherr vom Stein-Schule ablegte. Im Sommersemester 1958 begann ich mein medizinisches Studium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Hier bestand ich im Frühjahr 1961 die Ärztliche Vorprüfung und im Juli 1964 die Ärztliche Prüfung.

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer:

Prof. Dr. W. Amelung	Naturheilkunde
Prof. Dr. W. Artelt	Geschichte der Medizin
Prof. Dr. H. Betke	Arbeits- und Sozialhygiene
Prof. Dr. Böck (Wien)	Augenheilkunde
Priv.-Doz. Dr. H.K. Brehm	Gynäkologie und Geburtshilfe
Prof. Dr. Brücke (Wien)	Pharmakologie
Prof. Dr. M. Cerny	Physik
Prof. Dr. H. Fischer	Klinische Chemie
Prof. Dr. J. Frey	Innere Medizin
Prof. Dr. H. Frick	Anatomie
Prof. Dr. R. Geißendörfer	Chirurgie
Prof. Dr. J. Gerchow	Gerichtliche Medizin
Prof. Dr. H. Giersberg	Zoologie
Prof. Dr. U. Graff	Chirurgie
Prof. Dr. E. Güntz	Orthopädie
Prof. Dr. W. Halbsguth	Botanik
Prof. Dr. E. Heinz	Innere Medizin
Prof. Dr. R. Heintz	Physiologische Chemie
Prof. Dr. L. Heller	Gynäkologie und Geburtshilfe
Prof. Dr. W. Hellriegel	Strahlenheilkunde
Prof. Dr. F. Herrmann	Dermatologie
Prof. Dr. K. Herzberg	Hygiene
Prof. Dr. F. Hoff	Innere Medizin
Prof. Dr. P. Holtz	Pharmakologie
Prof. Dr. J. Hübener	Physiologische Chemie
Prof. Dr. H. Jantz	Psychiatrie-Neurologie
Prof. Dr. O. Käser	Gynäkologie und Geburtshilfe
Prof. Dr. G. Kahlau	Pathologie
Prof. Dr. P. Kramps	Vererbungslehre
Prof. Dr. B. Kummer	Anatomie
Prof. Dr. H. Kunz (Wien)	Chirurgie

Prof. Dr. H. Lapp	Pathologie
Prof. Dr. G. Leonhardi	Dermatologie
Prof. Dr. W. Lieb	Augenheilkunde
Prof. Dr. Lindner (Wien)	Pathologie
Prof. Dr. R. Mittermaier	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Priv.-Doz. Dr. Moritsch (Wien)	Hygiene
Prof. Dr. H. Müser	Physik
Prof. Dr. R. Ortmann	Anatomie
Prof. Dr. E. Pfeiffer	Innere Medizin
Prof. Dr. B. Rajewsky	Strahlenheilkunde
Prof. Dr. J. v. Reckow	Zahnheilkunde
Prof. Dr. L. Roka	Physiologische Chemie
Prof. Dr. G. Rossberg	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Prof. Dr. W. Rotter	Pathologie
Prof. Dr. P. Royen	Anorganische Chemie
Prof. Dr. R. Schneider	Anatomie
Prof. Dr. O. Schmith	Gesundheitsfürsorge
Prof. Dr. A.W. Schwenzer	Gynäkologie und Geburtshilfe
Prof. Dr. W. Siede	Innere Medizin
Prof. Dr. D. Starck	Anatomie
Prof. Dr. E. Ungeheuer	Chirurgie
Priv.-Doz. Dr. W. Weber	Chirurgie
Prof. Dr. K. Weiße	Kinderheilkunde
Priv.-Doz. Dr. E. Westermann	Pharmakologie
Prof. Dr. K. Wezler	Physiologie
Prof. Dr. Th. Wieland	Organische Chemie
Prof. Dr. H. Zimmermann	Pathologie
Prof. Dr. J. Zutt	Psychiatrie-Neurologie

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: "Tierexperimentelle Untersuchung über die Wirkung von kristallinem Harnstoff auf den Augeninnendruck des Kaninchens mit Literaturübersicht" in der Klinik für Augenheilkunde der Universität Frankfurt/M. unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. R. Thiel mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. W. Lieb ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/M., den

10. IV. 1965

Freyer / Schütt

An dieser Stelle erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. R. Thiel für die freundliche Erlaubnis, diese Arbeit an seiner Klinik auszuführen, meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Herrn Oberarzt, Professor Dr. W. Lieb, bin ich für die Überlassung des Themas sowie für die Beratung und Förderung der Arbeit zu größtem Dank verpflichtet.

112

Thiel

